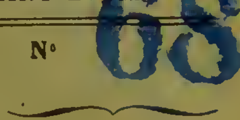
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

(TRAVAIL DU LABORATOIRE MUNICIPAL DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS)

Année 1909

THÈSE

N°



POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 2 Décembre 1909 à 1 heure

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PATHOGÉNIE

DE

L'HÉMOPHILIE

ET DE

QUELQUES ÉTATS HÉMORRAGIPARES

(HÉMOPHILIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE)

PAR

Georges BOYÉ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Président : M. THOINOT. — *Professeurs.*

Juges. . . MM. HUTINEL. — *Professeurs.*
BAR. — *Professeurs.*
NOBÉCOURT. — *Agrégé.*

PARIS

Librairie Médicale & Scientifique

Jules ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne et 12, rue Monsieur-le-Prince

1909

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PATHOGÉNIE

DE

L'HÉMOPHILIE

ET DE

QUELQUES ETATS HÉMORRAGIPARES

(Hémophilie expérimentale et comparée)

DU MÊME AUTEUR

Kyste hydatique du quadriceps crural. — *Société Anatomique*, 26 juillet 1907;

Fièvre aphteuse. — Revue générale (en collaboration avec M. Panisset). *Gazette des hôpitaux*, 25 juillet 1908.

Quelques affections spasmodiques des voies respiratoires chez l'enfant ; de leur traitement adjuvant par la morphine. (En collaboration avec le Dr Triboulet). *La Clinique*, 11 septembre 1908.

De l'emploi des injections de morphine dans le traitement de la coqueluche (en collaboration avec le Dr Triboulet). *Société de Pediatrie*, 20 octobre 1908.

Histoire d'une famille d'hémophiles. La petite hémophilie familiale (en collaboration avec le Dr P. Em. Weil). *Société Médicale des hôpitaux*, 23 octobre 1908.

A propos d'une observation de polyarthrites tuberculeuses, (en collaboration avec les Drs Triboulet et Ribadeau-Dumas). *Société de Pediatrie*. Novembre 1908.

Deux cas d'hypertrophie du thymus (en collaboration avec M. Debré). *Société Anatomique*, 13 novembre 1908.

Botryomycome du pouce (en collaboration avec le Dr Balzer) *Société de Dermatologie* 3 Décembre 1908.

Chancre syphilitique de la paupière supérieure (en collaboration avec le Dr Balzer) *Société de Dermatologie*. 3 Décembre 1908.

Tuberculome primitif de la matrice de l'ongle (en collaboration avec le Dr Balzer). *Société de Dermatologie*. 7 Janvier 1909.

Dermatite polymorphe chronique circonscrite, avec formation de placards symétriques de vitiligo et de sclérodermie (en collaboration avec le Dr Balzer) *Société de Dermatologie*. 4 Février 1909.

Kératodermie palmaire avec porokératose (en collaboration avec le Dr Balzer) *Société de Dermatologie*. 7 Janvier 1909.

Note sur les extraits désséchés de têtes de sangsues (en collaboration avec le Dr P. Em. Weil) *Société de Biologie*. 27 Février 1909.

Action physiologique et hémorragipare chez le lapin des extraits desséchés de têtes de sangsues (en collaboration avec le Dr P. Em. Weil). *Société de Biologie*. 27 Mars 1909.

Troubles de la coagulation du sang chez une femme ayant eu des hémorragies de la délivrance à des accouchements successifs (en collaboration avec le Dr Demelin). *Société d'obstétrique de Paris*, 22 avril 1909.

Hémorrhagie méningée rapidement guérie (en collaboration avec le Dr Galliard) *Société médicale des hôpitaux*, 18 juin 1909.

Essais de prévention et de correction de l'incoagulabilité hirudinique chez le lapin. (en collaboration avec le Dr Em. Weil) *Société de Biologie*, 17 juillet 1909.

Recherches physiologiques sur les applications de sangsues en clinique humaine, (en collaboration avec le Dr P. Em. Weil). *Semaine médicale*, 8 septembre 1909.

Action différente des lobes hypophysaires sur la coagulation du sang chez l'homme et chez le lapin. *Société de Biologie*, 23 octobre 1909.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

(TRAVAIL DU LABORATOIRE MUNICIPAL DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS)

Année 1909 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 2 Décembre 1909 à 1 heure

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PATHOGÉNIE

DE

L'HÉMOPHILIE

ET DE

QUELQUES ÉTATS HÉMORRAGIPARES

(HÉMOPHILIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE)

PAR

Georges BOYÉ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Président : M. THOINOT. } *Professeurs.*

Juges. . . MM. HUTINEL. } *Professeurs.*

BAR. } *Professeurs.*

NOBÉCOURT. } *Agrégé.*

PARIS

Librairie Médicale & Scientifique

Jules ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne et 12, rue Monsieur-le-Prince

1909

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	BRISSAUD. DEJERINE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	PIERRE MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique ophtalmologique	de LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BAR. Ribemont-Dessaignes.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.
BALTHAZARD.	CUNEO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BRANCA.	DEMELIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON (Fernand)	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRINDEAU.	DUVAL (Pierre).	LENORMANT.	PROUST.
BROCA (André).	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BRUMPT.	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
CARNOT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CASTAIGNE.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CLAUDE.	JOUSSET (André).	MORESTIN.	ZIMMERN.
	LABBE (Marcel).	MULON.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres a leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA CHÈRE MÈRE

En témoignage de ma très vive affection, de ma haute estime et de ma profonde reconnaissance

MEIS ET AMICIS

A MON CHER MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur THOINOT

Membre de l'Académie de Mécecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. les Professeurs agrégés AUVRAY, CASTAIGNE, DEMELIN, MONOD et NETTER.

MM. les Docteurs BALZER, BRAULT, FOURNIER, GALLIARD, GUILLEMOT, MATHIEU, MILIAN, RENAULT et TRIBOULET.

Médecins des Hôpitaux

MM. les Docteurs ARROU, CHEVASSU, GUIBÉ, GUILLEMAIN, LABEY, LAUNAY, MICHON, VEAU et WIART.

Chirurgiens des Hôpitaux

MM. les Docteurs AUSCHÉ (in-memoriam) P. Emile WEIL, RIBADEAU-DUMAS et RIBIERRE.

INTRODUCTION

C'est sur le conseil du Dr P. Em. Weil que nous avons consacré notre thèse inaugurale à la question si intéressante et, plus particulièrement, à l'étude expérimentale de l'hémophilie.

Nous sommes heureux de l'année de collaboration que nous avons vécu avec lui au laboratoire et à l'hôpital, et nous tenons à lui exprimer ici toute notre gratitude.

Voici dans l'ensemble le plan du travail :

Après avoir rappelé les théories pathogéniques anciennes qu'on édifia sur l'hémophilie, nous exposons l'ensemble des travaux récents de Sahli, de P. Em. Weil, de Morawitz, de Nolf, qui concordent tous pour adopter une théorie sanguine.

C'est à une anomalie de coagulation, à l'incoagulabilité plus ou moins forte du sang, qu'on doit attribuer la tendance hémorragipare des hémophiles. L'explication même de cette lésion varie suivant les auteurs et suivant la compréhension différente qu'ils se font de la coagulation normale du sang.

Aussi avons-nous cru devoir, pour éclairer la physiologie pathologique de l'hémophilie, commencer notre travail par l'exposé de la physiologie normale de la coagulation du sang.

Aux deux données fournies par P. Em. Weil en faveur de la théorie sanguine de l'hémophilie : la constance des lésions du sang pris à la veine chez les hémophiles, et la cessation des symptômes hémorragipares à la suite de la disparition thérapeutique de

l'incoagulabilité sanguine, nous avons ajouté deux preuves nouvelles : 1° l'existence de l'hémophilie chez les animaux, dont l'affection se présente sous un aspect analogue à celui qu'elle prend chez l'homme et s'accompagne de lésions sanguines de même ordre. 2° la reproduction expérimentale de tout le syndrome hémophilique, chez les animaux et chez l'homme, par la création d'anomalies sanguines de coagulation.

Si nous nous rallions à une théorie sanguine pour expliquer l'hémophilie, nous voulons qu'on comprenne cette épithète de sanguine dans le sens le plus large. Déjà, Sahli, Morawitz, Nolf, accusaient du vice d'incoagulabilité, non seulement le sang, mais les cellules endothéliales des vaisseaux qui jouent un rôle dans la coagulation normale.

A l'heure présente, nous allons encore plus loin.

On sait que les glandes vasculaires sanguines en général, et le foie en particulier et au premier chef, jouent un rôle capital dans les variations de la crase sanguine. Nous croyons qu'on doit les faire participer également à la genèse de l'incoagulabilité hémophilique. Déjà la clinique avait fait soupçonner le rôle du foie. Nous avons eu recours à l'expérimentation pour mettre mieux en lumière la part qui revient aux glandes vasculaires sanguines.

C'est là un chapitre qui est considérable, qui n'est pas actuellement encore au point, dont nous poursuivons l'étude, mais nous n'avons pas voulu publier l'ensemble de nos recherches sans amorcer cette question.

En terminant, nous nous excusons de ce que ce travail, qui nous a coûté beaucoup de temps et de recherches, peut avoir de

pénible à lire, quoique nous nous soyons toujours efforcé de rendre aussi claires que possible, en les résumant et les schématisant, les opinions des auteurs, ce qui n'a pas toujours été facile. Nous croyons cependant avoir réussi à donner une bonne vue d'ensemble de la question et avoir apporté notre contribution à l'étude de la pathogénie de l'hémophilie.

DÉFINITION

Sous le nom *d'hémophilie*, on comprend un état diathésique héréditaire ou isolé, caractérisé par une prédisposition aux hémorragies provoquées, et par une tendance aux hémorragies spontanées en tout point du corps (1).

Il semble qu'il y ait deux types d'hémophilie : l'hémophilie *héréditaire* et l'hémophilie *isolée*, *sporadique*, *spontanée ou acquise*, auprès desquels viennent se ranger les *états hémophiliques* qui peuvent survenir dans nombre de maladies. L'hémophilie, véritable entité morbide, doit donc se différencier de ces états hémophiliques, qui appartiennent à l'évolution d'une maladie causale, et ne sont pas de l'hémophilie vraie.

L'hémophilie doit avoir encore une place à part à côté du *purpura*. Maintes fois un purpura a été pris pour de l'hémophilie et vice versa. Cependant, tandis que, dans le purpura, les hémorragies spontanées prédominent sur les hémorragies provoquées, c'est l'inverse qui se produit pour l'hémophilie, où l'une des caractéristiques est précisément l'hémorragie provoquée, tandis que l'hémorragie spontanée est relativement rare. Dans l'hémophilie, la lésion sanguine est surtout le retard de la coagulation ; dans le purpura, c'est surtout l'irrétractibilité du caillot. L'hématologie et la clinique semblent donc différencier ces deux maladies.

Il est difficile aussi de faire rentrer dans le cadre de l'hémophilie vraie, *l'hémophilie avec télangiectasies*, dont le Professeur

(1) Marcel Labbé. L'hémophilie. Pathogénie et traitement. *Rapport au Congrès de Médecine*. Paris, 1907.

Chauffard (1) a relaté un cas en 1896. Il s'agissait d'une femme de cinquante ans, qui avait présenté, à 20 ans, une hémorragie en nappe du cuir chevelu. Cette hémorragie se reproduisit dix ans après, puis d'autres écoulements sanguins nombreux se montrèrent, à la voûte palatine, à la muqueuse du nez, à la pointe de la langue, à la pulpe du second orteil gauche, au médius de la main gauche, au pouce droit, à l'oreille gauche, etc. En tous ces points, on constatait des stries rougeâtres constituées par de simples télangiectasies qui étaient la cause des hémorragies. Le professeur Chauffard pensa à de l'hémophilie, mais il fit à ce sujet de multiples réserves, car il s'agissait d'un cas sporadique, d'une femme qui n'avait jamais eu d'enfants (les hémophiles présentent au contraire une extraordinaire fécondité) et qui n'avait eu ni arthropathies, ni hématuries. Il concluait que l'histoire pathologique de cette malade présentait « des particularités bien anormales et même nouvelles ». D'autres cas avaient été publiés auparavant et d'autres furent rapportés depuis par Legg (2), Chiari (3), Rendu (4), Osler (5), Hawthorne (6), Kelly (7), Weber (8),

(1) Chauffard. Hémophilie avec stigmates télangiectasiques. *Bull. et Mém. de la Soc. médicale des hôpit. de Paris*. séance du 10 avril 1896. et *Semaine médicale* 1908, N° 1.

(2) W. Legg. A case of hémophilia complicated with multiple nœvi. *(Royal Méd. and Chir. Soc.* 12 déc. 1876, in *Lancet* 16 déc. 1876.

(3) O. Chiari. Erfahrungen auf dem Gebiete der Hals und Nasen-Krankheiten. *Vienne*, 1887.

(4) Rendu. Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Bull. et mém. Soc. médic. des hôpit.* 23 octobre 1896.

(5) W. Osler. On a family form of recurring épistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes *John Hopkins Hosp. Bull.* nov. 1901.

(6) C. O. Hawthorne. Recurring épistaxis with multiple telangiectases of the skin. *Lancet*, 13 janv. 1906.

(7) A. B. Kelly. Multiple telangiectases of the skin and mucous membranes of the nose and mouth. *Glasgow méd. Journ.* Juin 1906.

(8) F. P. Weber. Multiple hereditary développemental angiomata (telangiectases

Bligh (1), et à nouveau par Osler (2). Lorsqu'on parcourt ces observations on note un certain nombre de points intéressants : le caractère familial et héréditaire dans certains cas, la prédominance des épistaxis sur les autres symptômes, leur début dans l'enfance, puis leur atténuation et leur réapparition avec une violence marquée vers quarante ans, date à laquelle surviennent aussi les angiomes séniles, la non périodicité de ces hémorragies qui ne sont pas influencées par les saisons, leur caractère spontané, la présence de télangiectasies, le fait qu'Osler, Hawthorne, Kelly et Weber n'ont pu, malgré des enquêtes minutieuses, découvrir aucune trace d'hémophilie, ni chez les malades, ni dans leur famille, enfin l'étude du sang qui a montré à Weber une coagulation normale ; et l'on peut conclure de ces faits qu'il ne s'agit pas d'hémophilie, comme d'ailleurs la plupart des auteurs qui se sont occupés de la question, l'ont montré.

En résumé : hémorragies provoquées survenant à l'occasion des plus minimes traumatismes et se manifestant sous la forme d'ecchymoses, de suintement ou d'hémorragie incoercible ; hémorragies spontanées, beaucoup moins importantes et se montrant au niveau de la peau, des muqueuses, des viscères ou des muscles ; arthropathies pouvant toucher toutes les articulations, tels sont les caractères cliniques de l'hémophilie. Retard de la coagulation, sédimentation spontanée, coagulation plasmatique, tels sont les caractères hématologiques de l'hémophilie.

of the skin and mucous membranes associated with recurring hemorrhages *Lancet*, 20 juillet 1907.

(1) Bligh. Note on a case of bleeding telangiectasis. *Lancet*, 23 fév. 1907.

(2) W. Osler. On multiple hereditary telangiectases with recurring hœmorrhages. *Quarterly Journ. of. Medicine*, Oct. 1907.

CHAPITRE I.

EXPOSÉ DES THÉORIES PATHOGÉNIQUES DE L'HÉMOPHILIE.

Une maladie aussi curieuse que l'hémophilie devait nécessairement faire entreprendre de multiples recherches, et de nombreuses théories furent proposées quant à sa pathogénie. Ces théories ont été groupées en quatre catégories par M. Labbé (1) dans son rapport remarquable au congrès de médecine de Paris 1907), et nous ferons pour l'exposé de ces théories, de nombreux emprunts à ce travail.

1° Théories vasculaires ;
2° Théories circulatoires ;
3° Théories nerveuses ;
4° Théories sanguines.

1° Théories vasculaires. —Fischer, ainsi que Hooper et Liston, ont noté, comme lésions artérielles chez les hémophiles, des parois minces et en état de dégénérescence graisseuse. Virchow (2) a trouvé, chez un hémophile de vingt-quatre ans, une aorte étroite, mince, élastique, d'aspect infantile, avec une légère sclérose et une dégénérescence graisseuse de la tunique interne. *On en a conclu qu'un défaut de résistance des parois vasculaires était la cause des hémorragies chez les hémophiles*. Mais Vir-

(1) M. Labbé. — L'hémophilie, pathogénie et traitement. *Rapport au Congrès de Médecine*, 1907.

(2) Virchow. *Deutsche Klinik*. 1856.

chow a trouvé les mêmes lésions chez des individus qui ne saignaient pas et n'a pu les retrouver chez des hémophiles.

En outre, ceux-ci ne saignent pas au niveau de l'aorte, mais surtout au niveau des petites artères et des capillaires qui ne présentaient aucune lésion dans le cas de Virchow.

D'ailleurs, la rupture d'un petit vaisseau chez un individu sain, donne une hémorragie rapidement arrêtée par la formation d'un caillot, tandis que chez l'hémophile, l'hémorragie ne s'arrête pas.

Les lésions des capillaires relatées par Buhl, Birch-Hirschfeld, Forster, Percy Kidd : transparence, minceur, et même disparition par place de la tunique moyenne qui, dans d'autres cas, a été trouvée opaque, l'oblitération des vaisseaux par des masses cellulaires provenant de la prolifération de l'endothélium, peuvent expliquer la fragilité des vaisseaux, mais pas la persistance des hémorragies.

II. Théories circulatoires.— Sahli a trouvé, chez trois malades, une hypertrophie du ventricule gauche. Cette hypertrophie avait déjà été notée par Schœnlein, Schneider, Gavoy. On a pu penser que *l'hypertension favorisait l'hémorragie*. Il n'en est rien, car Sahli n'a pas trouvé d'hypertension chez les hémophiles, et, d'autre part, cette hypertension n'expliquerait pas la persistance des hémorragies qui ne se rencontre pas chez les brightiques, par exemple.

La même réfutation peut être formulée pour les idées d'Immermann (1) qui admet un désaccord congénital entre la masse sanguine et la capacité vasculaire insuffisante, d'ou pléthore vasculaire et hypertension.

(1) Immermann. *Ziemssen's Handb. d. spez. Patho. und Thérap.* Bd XIII 1879.

III. Théories nerveuses. — Vulpian et Ollivier avaient montré que si on faisait, chez l'animal, une lésion de l'isthme de l'encéphale, il y avait une congestion des vaisseaux abdominaux, et des apoplexies pulmonaires et rénales. Chez l'homme, on note, dans certains cas d'apoplexie cérébrale, des hémorragies sous-cutanées, séreuses et musculaires.

De ces faits Lancereaux, Lapeyre ont conclu qu'*une altération du système nerveux*, et Recklinghausen, qu'*une névrose des vaso-moteurs* devaient expliquer les symptômes de l'hémophilie. Il est possible en effet qu'un élément vaso-moteur intervienne dans les hémorragies des hémophiles, mais il ne suffirait pas pour expliquer la diathèse et la persistance des hémorragies.

IV. Théorie sanguine. — Grandidier, Lossen, Hayem (1), Wright, Sahli, P. Em. Weil, ont montré que, chez les hémophiles, il y avait une *diminution de la coagulabilité*, que la coagulation avait le type de la *coagulation plasmatique* qu'avaient décrite le Pr Gilbert et P. Em. Weil (2), et que l'on pouvait résumer les troubles du sang des hémophiles de la façon suivante : *retard de la coagulation*, *sédimentation spontanée*, *coagulation plasmatique* (3) *rétractilité du caillot*, et l'on peut admettre, d'une façon à peu près certaine aujourd'hui, que l'hémophilie est liée à un trouble de la coagulation, produit *par une insuffisance ou une imperfection des ferments du sang*. C'est pourquoi, nous allons exposer, tout d'abord, les recherches qui ont permis d'arriver à cette théorie pathogénique de l'hémophilie, et nous en profiterons che-

(1) Hayem. — Du sang et de ses altérations anatomiques. *Paris*, 1889.

(2) Gilbert et P. Em. Weil. — Note sur un cas de purpura hémorragica. *C. R. de la soc. de Biologie*, 29 octobre 1898.

(3) O. Claude.— Coagulation plasmatique et sédimentation spontanée. *Th. Paris* 1908.

min faisant, pour indiquer les travaux qui ont mis en valeur des notions étiologiques et cliniques permettant d'élucider la pathogénie de cette affection.

Cette théorie sanguine est aujourd'hui la plus généralement admise. La lésion sanguine de l'hémophilie consistant surtout dans un retard de la coagulation dû à une insuffisance ou une imperfection des ferments du sang, il est nécessaire, tout d'abord, de montrer ce qu'est la coagulation physiologique et comment elle a été expliquée par les auteurs.

CHAPITRE II

LA COAGULATION DU SANG

Le phénomène de la coagulation du sang à la sortie des vaisseaux constitue, quant à sa nature et sa cause, un des problèmes les plus passionnants, mais aussi les plus difficiles à résoudre de la chimie physiologique.

De nombreuses théories ont été émises, qui ne donnaient pas complète satisfaction à l'esprit, mais il semble que les dernières en date, sur lesquelles nous insisterons d'ailleurs, permettent une explication logique des phénomènes de la coagulation normale ou pathologique.

Le sang liquide est essentiellement constitué par un liquide nommé *plasma* qui contient en suspension trois sortes d'éléments solides : les *globules rouges*, les *globules blancs* et les *hématoblastes*. Quand il est hors des vaisseaux, le sang se coagule en un temps variable, puis le *caillot* laisse exsuder le *sérum*.

1° HISTORIQUE (1).

Hewson (1770) montra, le premier, que la trame du caillot est constituée par la fibrine et provient du plasma. Il recevait du sang dans une solution concentrée de sulfate de soude ; la coagulation ne se produisait pas ; les globules se déposaient. Il décantait le

(1) Nous ne mentionnons pas dans cet exposé historique les anciennes théories qui admettaient comme cause de la coagulation, l'action du froid, de l'air etc., sur le sang issu des vaisseaux.

plasma surnageant, l'étendait d'eau, et le liquide ainsi obtenu se prenait en caillot. *Donc ce ne sont pas les globules qui coagulent, c'est le plasma.*

Si l'on comprime légèrement ce caillot, on en fait sourdre un liquide qui est le *sérum*, et il reste une partie solide formée de filaments élastiques et blancs : la *fibrine*.

Donc le caillot est constitué par une trame filamenteuse, blanchâtre de fibrine, comprenant dans ses mailles, les éléments figurés du sang (Malpighi, Guglielmini).

En 1845, Buchanan (1) se servit pour ses expériences du liquide d'hydrocèle, qui n'est en somme, comme tous les liquides des cavités séreuses, qu'un plasma transsudé, plus pauvre cependant en albumine que le plasma lui-même, et pouvant de ce fait, être considéré comme une dilution plus ou moins forte de plasma. Ce liquide est spontanément incoagulable.

Buchanan ajoute à ce liquide d'hydrocèle un peu de sérum ou un extrait de leucocytes obtenu en faisant macérer dans l'eau des ganglions lymphatiques. Dès lors la coagulation est obtenue.

D'où la conclusion : le liquide d'hydrocèle contenait une fibrine soluble qui est devenue insoluble sous l'action d'une substance existant dans le sérum et les extraits leucocytaires, et qui, pendant la vie, est contenue dans les leucocytes. *Donc les leucocytes contiennent une substance qui transforme la fibrine soluble du plasma en fibrine insoluble.*

En 1856, Denis (2) chercha à savoir quelle était la substance du plasma qui coagulait. Il recevait du sang dans une solution saturée de sulfate de soude : les globules tombaient au fond.

Il décantait le plasma et le traitait par du chlorure de sodium.

(1) Buchanan. — On the coagulation of the blood 1845. *P. a. o. C. Phil. soc. Glasgow*, II, 1844-48.

(2) Denis. — Nouvelles études chimiques, physiologiques et médicales sur les substances albuminoïdes, 1856.

Il obtenait alors un précipité blanc, grumeleux, qui, dissous dans l'eau, donnait une solution claire coagulant dans un temps variable. *Cette substance coagulable était le fibrinogène.*

En 1857, Brücke (1) montra l'importance de l'intégrité des parois vasculaires pour l'état liquide du sang dans les vaisseaux.

En 1861, Alex. Schmidt (2) reprend les expériences de Buchanan et obtient les mêmes résultats. Il en conclut que le plasma et les liquides des séreuses contiennent une substance soluble : le fibrinogène, et que les leucocytes contiennent une autre substance soluble, la substance fibrinoplastique.

Que le sang soit extravasé, et les globules blancs mourront, abandonnant au plasma leur substance fibrinoplastique, qui, s'unissant au fibrinogène du plasma, donnera la fibrine, composé insoluble.

Plus tard, Alex. Schmidt (3) modifia sa théorie : aux deux substances proteïques précédentes, fibrinogène et substance fibrinoplastique, il adjoignit un agent se rapprochant des ferments solubles : *le fibrinferment ou thrombine* qui agissait par sa seule présence, et facilitait l'union du fibrinogène et des matières fibrinoplastiques. C'était aussi un produit des leucocytes après leur mort.

Alex. Schmidt affirmait encore que la présence de sels neutres, et notamment de chlorure de sodium, dans les liqueurs fibrinogénées était une condition nécessaire de la coagulation. Hammars-

(1) Brücke. Ueber die Ursachen der Gerinnung des Blutes. *Virch. Arch.* 1857.

(2) Alexander Schmidt. Ueber den Faserstoff und die Ursache seiner Gerinnung. *Arch. Anat. u. Physiol.* 1861.— Weiteres über den Faserstoff etc. 1862.

(3) Alex. Schmidt. Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen. *Dorpat*, 1876.

ten (1) de son côté reprend et complète les recherches de Denis.

Il obtient des liquides qui ne se coagulent qu'après addition de sérum. Il pense donc que ces liquides ne contiennent que du fibrinogène, et il démontre que les substances fibrinoplastiques de Schmidt ne sont pas nécessaires, la présence de thrombine et de fibrinogène suffisant. Le *fibrinferment ou thrombine agit alors simplement sur le fibrinogène et la fibrine est formée*. Ce fibrinferment provient vraisemblablement des éléments figurés du sang. Il faut admettre désormais que la *coagulation se fait en deux temps : la 1re phase correspond à la formation du fibrinferment, la seconde, à l'action du ferment sur le fibrinogène, d'où la production de fibrine*.

Et à cette époque, les idées sur la coagulation se résumaient ainsi : *Hors des vaisseaux, les leucocytes laissent échapper le fibrinferment ou thrombine, qui, par ses propriétés, se rapproche des ferments solubles. Ce ferment agit sur le fibrinogène du plasma dont la transformation ou le dédoublement donne la fibrine.*

Green (2) en 1887, rend un sang incoagulable par un procédé quelconque, puis ajoute à ce sang une solution de sulfate de chaux et obtient ainsi une coagulation normale. D'après lui, ce sel n'a pas agi comme fibrinferment, mais a simplement favorisé la transformation du fibrinogène en fibrine.

Ringer et Sainsbury (3) montrent que cette propriété appartient à

(1) Hammarsten. Untersuchungen über die sogen. Fibringeneratoren, Upsala Lækfœrhandl, 11, 1876. *D'après les annales de Maly*. Ueber das Paraglobulin. *Pflüg. Arch.* xvii, 413, xviii, 35. Ueber das Fibrinogen. I. u. II. *Pflüg. Arch.* XIX, (1880). Ueber den Faserstoff und seine Entstehung aus dem Fibrinogen. *Pflüg Arch.* XXX, 437.

(2) Green. *Journal of Physiology*, viii. p. 354.

(3) Ringer et Sainsbury. *Journal of Physiology*, xi.

tous les sels solubles de chaux, et moins nettement aux sels solubles de strontiane et de baryte.

En 1888, Freund (1) propose la théorie suivante : dans le sang circulant, les sels de chaux sont contenus dans le plasma, et les phosphates d'alcalis dans les globules. Hors des vaisseaux, les globules laissent transsuder ces phosphates, lesquels, agissant sur les sels de chaux du plasma, déterminent un précipité de phosphate de chaux qui entraîne mécaniquement la fibrine.

Strauch (2) montra, qu'en réalité, si on pouvait faire coaguler des transsudats séreux non spontanément coagulables en leur ajoutant du sérum du sang, il était impossible d'arriver à ce résultat en les additionnant de chlorure de calcium et de phosphate monosodique.

Dès lors, la théorie de Freund ne pouvait être acceptée.

En 1890, Arthus (3), puis Arthus et Pagès (4), dans de remarquables travaux, élucident enfin la question de l'action des sels de chaux : ils montrent que si l'on précipite les sels de chaux par les oxalates, les fluorures, les savons alcalins ou tout autre procédé, on empêche la coagulation. Ils montrent aussi que l'addition de sels de chaux dissous au sang décalcifié non spontanément coagulable, lui rend sa coagulabilité. *Donc les sels de chaux sont nécessaires à la coagulation.* Ils pensèrent aussi que la fibrine était une combinaison calcique.

Aux conclusions de ces auteurs Alex. Schmidt (5) opposa les arguments suivants : le sang avait été rendu incoagulable, non pas parce que les sels de chaux avaient été précipités, mais par-

(1) Freund. *Médic. Jarhb.* 1888.

(2) Strauch. *Inaug. Dissert. Dorpat.* 1889.

(3) Arthus.— Recherches sur la coagulation du sang. *Thèse de sciences naturelles.* Paris 1890.

(4) Arthus et Pagès. — Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang. *Arch. de Physiologie* 1890.

(5) Alex.-Schmidt. Weitere Beiträge zur Blutlehre 1895.

ce qu'il y avait un excès d'oxalate et qu'en somme les auteurs avaient obtenu un sang oxalaté, donc incoagulable.

Arthus (1) a réfuté ainsi cette objection : il montre d'abord que ce sont les sels qui précipitent les sels de chaux, qui déterminent précisément aussi l'incoagulabilité, et qu'en ajoutant un sel de chaux, la coagulation se fait même en présence d'un excès d'oxalate.

Hammarsten (2) s'est élevé aussi contre les assertions d'Arthus et Pagès, en faisant remarquer que la fibrine contient autant de calcium que le fibrinogène et que, par conséquent, il est difficile d'admettre que « sous l'action du fibrinferment, ferment soluble, dérivant des éléments de la couche des globules blancs hors des vaisseaux, le fibrinogène du plasma sanguin en présence des sels calciques solubles du plasma, subisse un dédoublement en deux substances dont l'une, globuline coagulable à 64°, se retrouve dans le sérum, dont l'autre se précipite sous forme de substance organo-calcique : la fibrine. » (Arthus).

Lilienfeld (3) avait aussi émis les idées suivantes : la coagulation du sang est analogue à la caséification du lait. On peut extraire des éléments cellulaires, et notamment des leucocytes, une substance : la nucléohistone capable d'agir sur le fibrinogène et de le transformer en thrombosine (car, pour lui, le fibrinferment n'est pas un agent, mais un produit de coagulation). La thrombosine serait précipitée alors par les sels de chaux sous forme de combinaison calcique insoluble. Hammarsten a montré que la throm-

(1) Arthus. — *Arch. de Physiologie* 1896.

(2) Hammarsten. — Ueber die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Faserstoffgerinnung. *Z. f. physiol. Ch.* XXII.

(3) Lilienfeld. — Ueber Reber Blutgerinumg. *Z. f. physiol. Ch.* XX.

bosine de Lilienfeld n'est pas autre chose que du fibrinogène non modifié.

Enfin en 1892, Pekelharing (1) fit paraître un mémoire important dont les conclusions furent: « Les plasmas sanguins non coagulables contiennent une substance qui, avec les sels de chaux, provoque la coagulation du fibrinogène. Cette substance a les propriétés d'une nucléoalbumine, et par le traitement avec les sels de chaux, elle donne une substance identique au fibrinferment » (2).

Wright (3), Lilienfeld (4), Halliburton et Brodie (5) nièrent l'identification du fibrinferment et de la nucléoalbumine. Pekelharing (6) réfuta leurs critiques et établit définitivement que *les leucocytes sécrètent une prothrombine, qui, sous l'action des sels calciques, se transforme en thrombine active. Cette thrombine agit directement sur le fibrinogène par une véritable action enzymatique.*

Enfin Hammarsten démontra que l'oxalate de soude n'empêche pas la coagulation d'une solution de fibrinogène par la thrombine et conclut de ce fait, avec Pekelharing, que *les sels de chaux sont nécessaires à la transformation de la prothrombine en thrombine, mais n'agissent plus dès que la thrombine est formée*. La thrombine agit alors en leur absence. Ces conclusions ressortaient du fait que l'oxalate empêche la coagulation du sang complet qui contient la prothrombine et n'empêche pas la coa-

(1) PEKELHARING. — Ueber die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes. 1891. Untersuchungen uber das Fibrinferment. 1892.

(2) ARTHUS. — La coagulation du sang. *Coll. scientia.*

(3) WRIGHT. — *Journal of Pathology and Bacteriology*. 1893

(4) LILIENFELD. — *Zeit. f. physiol. chemie.* XX.

(5) HALLIBURTON ET BRODIE. — *Journal of physiology*, XVII.

(6) PEKELHARING. — Ueber die Beziehung des Fibrinfermentes aus dem Blutserum zum Nucléoproteid welches aus dem Blutplasma zu erhalten ist. *Centralbl. f. Physiol.* IX

gulation du fibrinogène auquel on a ajouté de la thrombine.

La THÉORIE CLASSIQUE est alors édifiée. La voici :

Les cellules blanches du sang (et aussi les cellules des tissus d'après Pekelharing) contiennent la prothrombine, le plasma, contient le fibrinogène. Après extravasation du sang, les cellules blanches meurent en grand nombre et déversent de grandes quantités de prothrombine dans le plasma. Au contact des sels de chaux, la prothrombine devient thrombine, et cette thrombine transforme le fibrinogène en fibrine.

A l'heure actuelle, cette théorie règne dans tous les traités de physiologie.

Malheureusement pour elle, presque tous ceux qui ont repris l'étude de la coagulation dans ces dernières années sont d'accord pour la rejeter. (Nolf) (1).

A cette théorie classique, s'oppose en effet la théorie de Woolridge.

2° THÉORIES MODERNES

En 1874, Naunyn (2) avait fait des injections intra-veineuses de sang laqué, de solution de thrombine.

Ludwig désirant connaître l'origine des albumines du sang, pensa qu'elles pouvaient provenir de la digestion des matières azotées et injecta les premiers produits de cette digestion. Il obtint de *l'incoagulabilité du sang*. Dès lors, Ludwig et ses élèves cherchèrent à élucider le mécanisme de cette incoagulabilité. Et ce fut en étudiant le plasma incoagulable de peptone que Woolridge (3) édifia sa théorie. Il constata que si, à ce plasma, on

(1) NOLF. La coagulation du sang. *Revue générale des sciences.* 15 juillet 1909.

(2) NAUNYN. Untersuchungen über Blutgerinnung im lebenden Thiere und ihre Folgen. *Arch. f. exper. pathol. u. Pharm.* 1873.

(3) WOOLRIDGE. Die gerinnung des Blutes, *Leipzig*, 1891.

ajoute du sérum exprimé d'un caillot, il ne coagule pas, tandis que si on lui ajoute un extrait obtenu par le lavage de leucocytes, il coagule rapidement. Précipitant le fibrinogène, selon la méthode d'Hammarsten, par du chlorure de sodium à demi-saturation, et répétant cette précipitation plusieurs fois, il vit que ces divers précipités s'éloignent de plus en plus, par leurs propriétés, du plasma. C'est ainsi que dans les dernières solutions, la coagulation se fait par l'addition du sérum et les leucocytes sont sans action. Il y a renversement des faits. Donc une solution de fibrinogène contenant des sels de chaux reste fluide quand on lui ajoute un extrait de leucocytes, et il conclut que, puisque ce milieu contient tout ce qui est nécessaire à la coagulation, il devrait coaguler. S'il ne coagule pas, c'est qu'il lui manque une substance qui se trouve dans le sang complet. Le plasma contiendrait deux combinaisons de lécithine et d'albumine qui seraient le *fibrinogène A* et le *fibrinogène B*. Le fibrinogène A agit par sa lécithine sur le fibrinogène B. et le transforme en un troisième corps : le *fibrinogène C. C'est ce fibrinogène C qui devient la fibrine. La fibrine est donc un produit de coagulation et non un agent de coagulation*. Les théories suivantes furent inspirées de celles-ci.

Schmidt (1) en 1892, revenant sur sa précédente théorie, abandonne l'hypothèse de l'origine leucocytaire de la prothrombine. Cette prothrombine se trouve dans le plasma et les *leucocytes*, au lieu de déverser de la prothrombine, *sécrètent des substances zymoplastiques qui transforment en thrombine la prothrombine du plasma*. Ils sont donc excitateurs et non producteurs de coagulation, mais la thrombine disparaît rapidement du sérum après la coagulation. La prothrombine plus résistante y persiste, si elle n'a pas été tout entière convertie en thrombine. Si

(1) Schmidt. Ueber den flüssigen Zustand des Blutes im organismus. *Centralbl. für Physiol.* 1892.

donc à du sérum vieilli qui n'a plus d'action sur la solution de fibrinogène, on ajoute un peu de substance zymoplastique, il redevient actif et détermine la coagulation. La prothrombine s'est transformée en thrombine, et la coagulation s'est faite.

Fuld et Spiro (1), Morawitz (2) ont repris les expériences de Schmidt et sont arrivés au même résultat. Pour Morawitz, la thrombine est le produit de coopération de trois substances : les sels de chaux, le thrombogène qui se trouvent dans le plasma circulant, et la thrombokinase qui est issue des plaquettes sanguines et probablement aussi des leucocytes à la sortie des vaisseaux ou des tissus.

En présence des sels de chaux, la thrombokinase transforme le thrombogène en thrombine. Cette thrombine agit sur le fibrinogène et la coagulation se fait.

On voit l'analogie de cette théorie avec celle de Schmidt. Celle de Fuld et Spiro se rapproche beaucoup aussi de celle de Morawitz. La prothrombine de Schmidt est devenue le thrombogène de Morawitz et le plasmozyme de Fuld et Spiro. Les substances zymoplastiques de Schmidt sont la thrombokinase de Morawitz et la cytozyme de Fuld et Spiro. La thrombine de Schmidt et Morawitz est l'ancien fibrinferment. Morawitz indique cependant quelques différences. Pour lui, par exemple, la thrombokinase, qui est la substance active de tous les tissus (car il s'est servi dans ses expériences d'extraits d'organes), est chimiquement différente des substances zymoplastiques de Schmidt qui avait employé les extraits

(1) Fuld et Spiro. Ueber die Vorbedingungen der Blutgerinnung. *Centr. Physiol.* (1903). Der Einflusz einiger gerinnungshemmender Agentien. *Hofm. Beitr.* 1904.

(2) Morawitz. Zur Kenntniss der Vostufen des Fibrinferments 1903. Die chemie der Blutgerinnung. *Ergebnisse der Physiologie* 1905. Die gerinnung des Blutes. *Handbuch der Biochemie* 1908.

de leucocytes). Cette thrombine est l'équivalent de l'holozyme de Fuld et Spiro.

En somme on peut écrire :

Prothrombine	= *Thrombogène*	= *Plasmozyme*
Subst. zymoplastiques	= *Thrombokinase*	= *Cytozyme*
Thrombine	= *Thrombine*	= *Holozyme.*
de Schmidt.	de Morawitz.	de Fuld et Spiro.

(La *thrombine* est l'ancien *fibrinferment* des auteurs

Fuld et Spiro admettent (et Morawitz semble partager leur opinion) que la thrombine reste dans le sérum: une petite partie reste active, tandis que la plus grande se transforme en métathrombine. Si l'on ajoute au sérum un alcali, immédiatement le pouvoir coagulant du sérum devient dix à vingt fois plus actif, probablement parce que la métathrombine de Fuld et Spiro s'est transformée en thrombine.

Enfin Morawitz (1), essayant de concilier les idées d'Al. Schmidt avec celles d'Hammarsten et Arthus, avait pensé qu'il existe dans le sérum deux proferments : l'un α- prothrombine de l'auteur, prothrombine d'Hammarsten et Arthus, est transformé en thrombine sous l'action des sels de chaux ; l'autre β- prothrombine de l'auteur, prothrombine de Schmidt, est transformé en thrombine par les acides, les alcalis, l'alcool et les substances zymoplastiques de Schmidt.

Pekelharing (2) s'est élevé contre cette hypothèse qui viendrait compliquer sans profit la théorie de la coagulation. Si un sérum peut être activé par un alcali, c'est que l'alcali supprime les subs-

(1) P. Morawitz. Zur Kenntniss der Vorstufen des Fibrinferments. *Beitræge zur chemischen Physiologie und Pathologie* 1903.

(2) Pekelharing. Ein paar Bemerkungen über Fibrinferment. *Bioch. Zeitschr.* XI 1908.

tances empêchantes, et si cette activation ne peut être répétée souvent, c'est que l'alcali exerce une action nuisible sur le ferment de la fibrine. Il n'est pas nécessaire non plus, pour cet auteur, d'admettre qu'il y ait dans les tissus une thrombokinase qui transforme le thrombogène en thrombine. Chaque tissu contient, à côté de substances empêchantes, des substances qui seraient des nucléoprotéïdes et que les sels de calcium transforment en ferment actif.

De son côté aussi, Loeb a critiqué les nouvelles théories sur la formation du fibrinferment ou thrombine. Après Griesbach (1) et Bottazzi (2), Ducceschi (3) avait montré que si l'on ajoute une solution de 2 à 3 °/₀ de cocaïne dans de l'eau de mer, on détermine un retard de la coagulation du sang des invertébrés, probablement parce que la cocaïne paralyse les mouvements amœbiens des éléments figurés, ou empêche peut-être les phénomènes de plasmochise. La chaux ne paraît pas jouer le rôle qui lui incombe dans la coagulation chez les vertébrés, bien que, chez les invertébrés, il s'agisse aussi de la coagulation diastasique d'une sorte de fibrinogène,

Loeb (4) reprend toute cette étude, et dans une série de publications, donne la preuve que, chez les invertébrés, la fibrine se forme d'un corps comparable au fibrinogène et que, chez eux aussi, la coagulation est due à l'action de deux substances, dont l'une correspond au fibrinogène des vertébrés et dont l'autre est fournie par les cellules du sang : les amœbocytes. Pour la forma-

(1) GRIESBACH. Beitræge zur Kenntniss des Blutes. *Pflüg. Arch.* 50.

(2) BOTTAZZI. Contribution à l'étude de la coagulation du sang. *Arch. ital. de Biologie.* 1902.

(3) DUCCESCHI. Untersuchungen über die Blutgerinnung bei wirbellosen Thieren. *Beitræge zur chemischen Physiol. u. Pathol.* 1902.

(4) LOEB. On the presence of specific coagulins. *Med. News.* Août 1903.

tion de cette dernière substance, les sels de chaux ne sont pas nécessaires, et l'on peut rapprocher cette substance de la thrombine des vertébrés.

Loeb (1) a montré aussi que les substances coagulantes des tissus, les coagulines, sont spécifiques dans la série des vertébrés et moins spécifiques chez les invertébrés. Ainsi la thrombine des mammifères fait coaguler le fibrinogène de tous les vertébrés, qu'il provienne des mammifères, des oiseaux ou des poissons. Au contraire les extraits d'organes, les coagulines limitent d'habitude leur action aux liquides coagulables d'origine identique ou voisine. Les extraits de tissus des oiseaux peuvent, par exemple, être inactifs sur les plasmas des autres mammifères. Ces résultats ont été confirmés par Muraschew. (2).

Pour ces auteurs, il y a donc une différence réelle entre la substance coagulante des tissus et la thrombine, puisqu'elles peuvent provoquer indépendamment la coagulation du sang. La coaguline des tissus n'a pas la valeur d'une simple kinase, comme le pense Morawitz.

Mellanby (3), rappelant que la théorie de Morawitz est analogue dans sa terminologie à celle de Pawlow pour le suc pancréatique, reprend les expériences faites sur la coagulation du sang

(1) Loeb. Ueber die coagulation des Blutes einiger Arthropoden. *Beitræge zur chem physiol. u. pathol.* 1903. Weitere Untersuchungen über Blutgerinnung. *Beitræge zur chem. physiol. u. pathol.* 1904. Ueber die koagulation des Blutes einiger Arthropoden. *Beitræge zur chem. physiol. u. pathol.* 1904. Einige neuere Arbeiten über die Blutgerinnung bei Wirbellosen und bei Wirbelthieren. *Biochem. Centralbl.* 1907. Untersuchungen über Blutgerinnung. *Hofmeister s Beitræge* 1907.

(2) Muraschew. Ueber die specifizitæt des fibrinferments. *Arch. f. Klin. Med.* 1904.

(3) Mellanby. The coagulation of blood. *The Journal of physiol.*, décembre 1908.

en se servant du plasma d'oiseau qui reste incoagulable lorsqu a été prélevé aseptiquement, comme l'avait montré Delezenne (1). Le plasma d'oiseau contient, dit Mellanby, tous les facteurs nécessaires à la coagulation, sauf la kinase, puisque la coagulation se fait dès qu'on ajoute cette kinase sous la forme d'extraits de tissus. Il a donc suffi de cette addition pour que le fibrinferment prenne naissance. L'auteur conclue en conséquence que si le rôle prépondérant, dans la production du fibrinferment, revient à l'ion calcium, cet élément doit cependant être en combinaison avec la kinase pour pouvoir remplir cette fonction. Les solutions de fibrinogène peuvent, d'autre part, être coagulées par la kinasc et le chlorure de calcium. C'est que le fibrinogène est toujours associé au proferment et que la kinase et le calcium commencent par transformer le proferment en fibrinferment. Le fibrinferment agit ensuite sur le fibrinogène qui coagule. En somme, il y a en présence deux facteurs doubles : le fibrinogène et la prothrombine d'une part, le facteur kinase-calcium d'autre part. Ce dernier agit sur la prothrombine qui devient fibrinferment et détermine la coagulation de la solution de fibrinogène.

Tout récemment, Nolf (2) a tiré, de ses nombreuses et remarquables recherches sur la coagulation du sang chez différents vertébrés et invertébrés, une théorie extrêmement intéressante à plusieurs points de vue. A son avis, toutes les théories, y compris celle de Morawitz, n'expliquent qu'une partie des faits, et font abs-

(1) Delezenne. Préparation d'un plasma pur et stable par simple centrifugation du sang d'oiseau. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1896.

(2) P. Nolf. — Contribution à l'étude de l'immunité propeptonique du chien. *Arch. internat. de Physiol.* II, 1904-1905. Des modifications de la coagulation du sang chez le chien après extirpation du foie. *Bull. Acad. royale de Belgique*, 1905. *Arch. internat. de Physiol.* 1905. De l'influence des injections intra-veineuses de propeptone sur la teneur du

traction de certaines données de la plus haute importance, notamment de la qualité fondamentale, que possède tout plasma normal, de pouvoir se coaguler spontanément.

Cette qualité avait été proclamée par Woolridge, et c'est une preuve que tout plasma naturel contient en lui tous les éléments nécessaires à la formation de la fibrine. Il n'y a donc aucune différence entre le plasma d'un vertébré et celui d'un autre vertébré, de quelque espèce que ce soit. Si l'un de ces plasmas coagule plus difficilement que l'autre, ce n'est pas qu'il ne contienne pas une substance que contient l'autre, mais c'est que les conditions de coagulation sont moins favorables : c'est en un mot que ce plasma est une solution colloïdale plus stable que l'autre. Si l'on dilue un plasma de poisson par exemple, ou si on lui ajoute un peu d'une poudre de verre porphyrisée, on le fait se coaguler en quelques minutes, parce qu'on a augmenté la surface de contact entre le verre et le liquide, ce qui a déterminé l'instabilité.

Si nous mélangeons une goutte d'une solution de chlorure calcique à 10 °/₀ et une goutte d'oxalate sodique à 3 °/₀ (le mélange

sang en hémoglobine, globuline et albumine. *Arch. internat. de Physiol.* III. 1906. Contribution à l'étude de la coagulation du sang. *Arch. internat. de Physiol. IV.* 1905. La coagulation du sang des poissons. *Arch. internat. de Physiol.* IV. 1906. Quelques observations concernant le sang des animaux marins, *Arch. internat. de Physiol.* 1906. Contribution à l'étude de la coagulation du sang (3me mémoire). Les facteurs primordiaux, leur origine. *Arch. internat. de Physiol.* 10 février 1908. Contribution à l'étude de la coagulation du sang (4me mémoire). La formation de la fibrine. *Arch. internat. de Physiot,* 14 avril 1908. Contribution à l'étude de la coagulation du sang (5me mémoire). La fibrinolyse. *Arch. internat. de Physiol.* 30 mai 1908. Contribution à l'étude de la coagulation du sang (6me mémoire). Le sang des invertébrés contient-il de la thrombine ? *Arch. internat. de Physiol.*, 1908. Contribution à l'étude de la coagulation du sang (7e mémoire). La coagulation du sang des poissons. *Arch. internat. de Physiol.* 1908-09. Contribution à l'étude de la coagulation du sang (8me mémoire). La coagulation chez les crustacés. *Arch. internat. de Physiol.* 1908-09. La coagulation du sang. *Revue générale des sciences.* 15 juillet 1909.

contient un excès dissout de chlorure calcique). il se forme, dans le fond du tube à réaction, un précipité d'oxalate calcique qui se dépose en cristaux Ajoutons maintenant deux centimètres cubes de plasma de peptone. La coagulation ne se fait pas ; le plasma de propeptone est donc plus stable que le plasma de poisson.

Si nous faisons l'inverse de l'expérience précédente, c'est-à-dire si nous ajoutons à deux centimètres cubes de sang, une goutte de chlorure calcique et une goutte d'oxalate sodique, il ne se fait pas d'oxalate calcique et le milieu devient opalescent, laissant passer une lumière rougeâtre : l'oxalate calcique est maintenu en solution par les colloïdes du milieu, et il est lui-même à l'état colloïdal, comme le prouve le changement des qualités optiques du liquide. Cet équilibre de solution est très instable et ne persiste que quelques minutes, puis il apparaît dans le liquide de petits grains visqueux, qui ont un centre fait de sel calcique, et dont la périphérie est faite de fibrine. Bientôt la coagulation s'étend à tout le liquide qui se prend en masse. En somme, l'action coagulante de l'oxalate est une pure action de surface comme celle de la poudre de verre, puisqu'il a suffi d'augmenter considérablement, dans la seconde expérience, la surface de contact entre les éléments de la fibrine et l'oxalate calcique pour que l'expérience donne un résultat tout nouveau.

Il en résulte que des milliers de substances peuvent avoir une action décisive sur la coagulation des plasmas naturels : les microbes, les levures, les protozoaires, les cellules (et d'une façon générale tout protoplasme) contiennent des colloïdes instables qui agissent comme le verre ou l'oxalate calcique.

Les extraits de protoplasme ne contiennent donc pas de thrombokinase, comme l'affirme Morawitz, et la preuve en est qu'ils ne déterminent pas la coagulation du fibrinogène pur ou de la solution de fibrinogène additionnée de thrombogène. (Pour obtenir

une solution de fibrinogène contenant du thrombogène, il suffit d'ajouter un peu d'un plasma naturel de mammifère, chauffé à 56°, à une solution de fibrinogène pur). Ce mélange ne coagule ni par la poudre de verre, ni par l'oxalate calcique, ni par les extraits de protoplasme, mais il se solidifie rapidement par l'action d'un extrait de leucocytes de mammifère. Le plasma chauffé lui a apporté le thrombogène et les leucocytes lui ont fourni le troisième élément essentiel de toute fibrine, la thrombozyme. *En somme il faut trois éléments pour constituer la fibrine : le thrombogène, le fibrinogène qui se trouvent dans le plasma, et la thrombozyme qui se trouve dans les leucocytes,* et ce fait résulte d'expériences entreprises sur trois sortes de liquides coagulables ; 1° les plasmas naturels qui se coagulent, ou spontanément, ou par l'influence des causes les plus diverses et les plus banales, 2° les solutions de thrombogène-fibrinogène qui se coagulent par les leucocytes, 3° les solutions de fibrinogène qui ne se coagulent pas par les leucocytes seuls, mais seulement par la thrombine, ou par le mélange de thrombozyme (leucocytes) et de thrombogène (plasma chauffé à 56°).

Mais il ne suffit pas qu'un liquide contienne les trois éléments de la fibrine pour qu'il se coagule spontanément, *il faut encore, pour rompre l'équilibre colloïdal très instable, une influence excitante,* telle que celle d'une paroi ou d'une poudre de verre ou de l'oxalate calcique. *Et ces influences banales,* n'agissant que sur les plasmas complets, *sont dites thromboplastiques,* par Nolf.

Nolf, après avoir étudié comment se fait la coagulation a recherché quels étaient les produits de cette coagulation.

Chez les poissons, le produit unique est la fibrine. La thrombozyme, le fibrinogène ont complètement disparu, et le thrombogène presque totalement. C'est donc l'union de ces trois colloïdes qui crée la fibrine. Il reste dans le sérum un excédent de thrombogène,

La coagulation n'est donc que l'union de trois colloïdes solubles en un colloïde insoluble : la fibrine.

La présence des sels de chaux est nécessaire, mais la coagulation n'est pas un phénomène où intervient un agent catalytique.

Chez les mammifères, la coagulation n'est pas aussi schématique. Chez eux, la thrombozyme et le thrombogène sont beaucoup plus abondants dans le sang que le fibrinogène. Il en résulte qu'au moment de l'union des trois colloïdes, *il se forme deux ordres de complexes* : des complexes mieux pourvus de fibrinogène qui sont insolubles et qui deviennent la *fibrine insoluble, celle que l'on voit* ; et des complexes moins bien pourvus de fibrinogène et qui sont solubles : c'est la *fibrine soluble.* Introduite dans une solution de fibrinogène, cette fibrine soluble s'unit à lui et donne de la fibrine insoluble. Ce dernier phénomène est un peu différent de l'union des trois colloïdes qui se fait habituellement ; il suit d'autres lois : ainsi l'union de cette fibrine soluble au fibrinogène peut se faire en l'absence de l'ion calcium.

Cette fibrine soluble est la thrombine de la théorie classique, mais dans la théorie classique, la thrombine est la cause de la coagulation ; pour Nolf elle est au contraire un produit de la coagulation, pendant laquelle elle apparaît, ce que Woolridge avait déjà indiqué et prouvé. La thrombine se produit donc en l'absence de toute cellule blanche, à l'encontre de la théorie classique ou de celle de Morawitz.

La thrombine apparaît au moment où le milieu commence à se solidifier ; si on l'ajoute au plasma de propeptone, elle ne le fait pas coaguler (Woolridge). Il faut donc admettre que la thrombine ne préexiste pas à la fibrine, mais qu'elle se forme en même temps.

Donc fibrine insoluble et thrombine (fibrine soluble) se forment en même temps. Comme cette thrombine n'existe pas chez les poissons, Nolf en conclue que *c'est un produit et un produit accessoire de la coagulation*, sans aucune signification, ni utilité. Tous les auteurs disent que la thrombine joue le rôle d'un agent catalytique, puisque, lorsqu'on provoque la coagulation d'un milieu en l'ajoutant à ce milieu, on retrouve la thrombine dans le sérum. Nolf pense que si l'on dosait exactement la thrombine, on en trouverait plus après qu'avant la coagulation. C'est donc la coagulation qui fait apparaître la thrombine.

Le plasma comprend donc tout ce qui est nécessaire à la formation de la fibrine, et pourtant le sang reste liquide dans les vaisseaux.

On a pensé que la paroi des vaisseaux jouait un rôle anticoagulant. A cela on peut objecter que la lymphe est fluide, et n'est pas cependant en rapport avec la paroi des vaisseaux sanguins : elle a même composition que le plasma et cependant ne coagule pas.

Nolf reprend l'étude du plasma propeptoné et rappelle que, dans ce cas, l'incoagulabilité est due à une substance anticoagulante sécrétée par le foie. Cette substance est sécrétée aussi à l'état normal : le foie est un régulateur qui a pour effet de maintenir constante, dans de certaines limites, la coagulabilité du plasma. Si cette coagulabilité augmente, le foie sécrète plus abondamment cette substance, que Nolf appelle antithrombine. *Il y a donc une lutte constante entre les substances thromboplastiques, qui sont des agents de coagulation, et l'antithrombine, qui est, au contraire, un agent d'incoagulabilité. C'est la prédominance de l'antithrombine qui fait que le sang ne se coagule pas dans les vaisseaux*. Si le sang est extravasé, les tissus en contact avec lui livrent leurs substances thromboplastiques ; le sang ne reçoit plus l'antithrombine, sécrétée par le foie, et la coagulation a lieu, l'agent

coagulant ayant un rôle prépondérant. Le foie ne sécréterait pas seulement l'antithrombine, mais encore le thrombogène et le fibrinogène.

Nolf fit encore l'expérience suivante : dans un premier tube, il ajoute du fibrinogène pris à un mammifère, à un mélange de thrombogène et de thrombozyme pris à un poisson; dans un second, il mélange de la thrombozyme de poisson à du thrombogène et du fibrinogène de mammifère. Le premier liquide se coagule, le second reste fluide indéfiniment. C'est dire que le fibrinogène de tous les vertébrés peut s'unir au couple thrombozyme-thrombogène de chacun d'entre eux, mais que la thrombozyme d'un vertébré n'a d'affinité que pour le thrombogène du même vertébré ou des vertébrés voisins (la thrombozyme des Sélaciens ne s'unit pas au thrombogène des Téléostéens). Il y a donc, pour la soudure thrombozyme-thrombogène, un caractère de spécificité qui manque complètement à la soudure thrombogène-fibrinogène.

La fibrine une fois formée, peut subir encore d'autres modifications qui entraînent sa disparition dans un temps plus ou moins long. Le caillot n'est en quelque sorte que transitoire. La fibrine, lavée, mise dans un milieu salin pourvu d'antiseptiques, s'y dissout lentement, quand le contact est prolongé : c'est la *fibrinolyse*. On avait donc pensé que la fibrine disparaissait par dissolution simple ; à cette théorie, Dastre a opposé celle de la dissolution par digestion. Dastre avait en effet trouvé, dans les solutions salines de fibrine, des protéoses et même des peptones. Il s'agissait d'un véritable phénomène d'autolyse, dû probablement à un ferment soluble que contient la fibrine.

Rulot (1) a démontré que ce ou ces enzymes étaient d'origine

(1) Rulot. Intervention des leucocytes dans l'autolyse de la fibrine (Fibrinolyse de Dastre) *Arch. internat. de Physiol.*, *fasc. II et III*, juillet 1904.

leucocytaire. Pendant le battage du sang, les leucocytes adhèrent en grand nombre aux filaments de fibrine, de sorte que la fibrine ainsi recueillie est, en réalité, de la fibrine et des leucocytes ; c'est la fibrine leucocytaire de Rulot. Les leucocytes donneraient ensuite un ferment protéolytique qui déterminerait la dissolution de cette fibrine leucocytaire. L'auteur trouve une preuve de cette opinion dans ce fait que la fibrine pure, exempte de leucocytes, est très peu soluble dans les solutions salines.

Nolf (1) a repris l'étude de la fibrinolyse. Il ajoute à une solution de thrombine une quantité de fibrinogène strictement suffisante pour qu'un caillot se produise. Ce caillot est bientôt redissous. Il ajoute à nouveau du fibrinogène : nouveau caillot, nouvelle fibronolyse. Et l'on peut encore provoquer plusieurs fois la formation d'un caillot et la fibrinolyse. Donc, c'est le fibrinogène qui subit la protéolyse, la thrombine restant intacte. Il faut, par conséquent, admettre que *le fibrinogène est coagulé par la thrombine et digéré par elle.*

Si au lieu de thrombine, on emploie un mélange de thrombozyme et de thrombogène, et si l'on ajoute à ce mélange du fibrinogène, en présence de sels de chaux, la coagulation et la fibrinolyse se produisent. Plus il y a de thrombozyme, plus la fibrinolyse est rapide. Si l'on altère légèrement la thrombozyme par la chaleur, l'activité fibrinolytique faiblit. Et Nolf conclut : *la thrombozyme possède donc la propriété fibrinolytique, tout comme la thrombine, mais elle l'exerce dans des conditions différentes.*

Si l'on ajoute la thrombozyme seule au fibrinogène, en présence de chaux, si l'on ajoute la thrombozyme et le thrombogène au

(1) Nolf. Contribution à l'étude de la coagulation du sang (5e mémoire). La fibrinolyse, *Arch. Internat. de Physiol.* 1908, p. 306-359.

fibrinogène en l'absence de chaux, il n'y aura ni coagulation, ni protéolyse. Par conséquent, sans thrombogène et sans chaux, la thrombozyme n'a pas d'action sur le fibrinogène. Au contraire, la thrombine a directement prise sur le fibrinogène, même en l'absence de chaux, pour le coaguler et le digérer. Il y a donc un parallélisme *constant entre la coagulation et la fibrinolyse*, puisque, dans les deux phénomènes, les mêmes substances agissent de la même façon. Et pour Nolf, *la coagulation est le préliminaire obligé de la fibrinolyse*. C'est la thrombozyme qui digère le fibrinogène, mais, pour cela, le concours du thrombogène et de la chaux lui est indispensable.

Si la thrombine est un ferment protéolytique, c'est à la thrombozyme qu'elle contient, qu'elle doit son activité.

Il résulte de tous ces faits, que la coagulation du plasma est une prise de contact entre plusieurs colloïdes, dont un doué d'activité enzymatique. Cette prise de contact n'est pas un phénomène catalytique, puisqu'elle consomme les colloïdes en présence. La coagulation n'est pas nécessairement suivie de fibrinolyse, parce que l'organisme, dans une réaction de défense contre les hémorragies, accumule, dans le plasma, une ou des substances que Nolf appelle *antifibrinolysines*, qui sont sécrétées par le foie et qui s'opposent à la fibrinolyse du caillot.

En résumé, *la coagulation n'est qu'une prise de contact, et non pas un phénomène enzymatique. La coagulation prépare la fibrinolyse, qui est le véritable phénomène enzymatique.*

Ayant ainsi étudié la coagulation dans chacune de ses parties, Nolf a édifié sa théorie de la coagulation qui est la suivante :

La coagulation du sang des vertébrés est un phénomène de nutrition cellulaire destiné à défendre l'individu contre l'hémorragie. Si le sang ne se coagule pas dans les vaisseaux, c'est qu'il contient une substance sécrétée par le foie : l'*antithrombine* qui

a une action anticoagulante S'il se coagule rapidement à la surface d'une plaie, c'est que les tissus jouent le rôle de *substances thromboplastiques*, analogues en cela à la poudre fine de verre, aux précipités d'oxalate et de fluorure de calcium, etc.

Normalement il y a dans le plasma trois colloides protéiques : le fibrinogène, le thrombogène et la thrombozyme. Le fibrinogène et le thrombogène sont d'origine hépatique ; la thrombozyme est d'origine leucocytaire. Ces trois colloïdes sont en état d'équilibre plus ou moins stable.

Dans les conditions de la vie normale, les cellules blanches abandonnent au plasma une partie de leur thrombozyme. En échange, le plasma cède aux leucocytes de faibles quantités de fibrinogène, qui se fixe, en une couche ultra-microscopique de fibrine, sur la paroi cellulaire des globules blancs. Ces éléments prennent ainsi leur part des réserves protéïques du plasma et font de l'albumine insoluble cellulaire aux dépens de l'albumine soluble plasmatique. Cette fibrine pourra être digérée ensuite par le protoplasme leucocytaire, et *la coagulation péricellulaire, phénomène d'assimilation, aura été suivie d'une fibrinolyse, d'une digestion, phénomène de désassimilation.*

D'autre part, en se détachant du protoplasme leucocytaire pour tomber dans le plasma, la trombozyme a gardé la propriété de pouvoir digérer certaines substances protéïques, qu'elle utilise difficilement, parce que le contact avec les éléments protéïques du plasma manque. Mais elle s'unit au thrombogène et au fibrinogène pour former le complexe thrombine. Cette thrombine s'attaque au fibrinogène pur et devient un agent protéolytique par la thrombozyme qu'elle contient, uniquement parce que le contact des éléments du plasma est bien plus grand avec le complexe thrombine qu'avec la thrombozyme seule.

Le complexe thrombine est donc doué d'une des activités du protoplasme leucocytaire. Il peut donc coaguler le fibrinogène à sa surface (coagulation, travail d'assimilation), pour le digérer ensuite (fibrinolyse, travail de désassimilation), et il peut renouveler ce phénomène un certain nombre de fois. Il n'y a plus chez lui d'activité inhibitrice pouvant refréner ce double mouvement en chacun de ses moments. Ce n'est donc plus la vie d'une cellule qu'indiquent ces faits, mais le travail d'une enzyme.

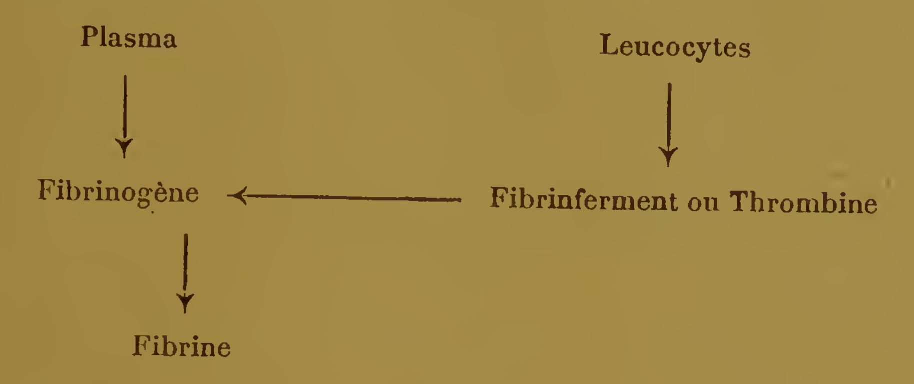
Quand du sang complet est extravasé et se coagule, la coagulation intéresse le plasma et les leucocytes, mais les phénomènes qui se passent normalement, sont maintenant à leur maximum. *Le plasma contient du fibrinogène, du thrombogène, et ne reçoit plus d'antithrombine. Le plasma envahit les leucocytes : il se fait, à leur surface et dans l'épaisseur de leur écorce protoplasmique, une coagulation massive du thrombogène et du fibrinogène apportés par le plasma. Les cellules s'agglutinent, se détruisent et, en mourant, se dissolvent dans le plasma qui reçoit toutes leurs réserves, parmi lesquelles la thrombozyme. L'antithrombine n'est plus en quantité suffisante, les substances thromboplastiques jouent leur rôle favorisant et les trois substances colloïdales : fibrinogène, thrombogène et thrombozyme s'unissent pour donner la fibrine insoluble qui constitue le caillot, et la fibrine soluble ou thrombine qui reste dans le sérum.*

Si nous voulons maintenant rappeler, résumer et schématiser les grandes théories de la coagulation du sang, nous pourrons le faire de la façon suivante.

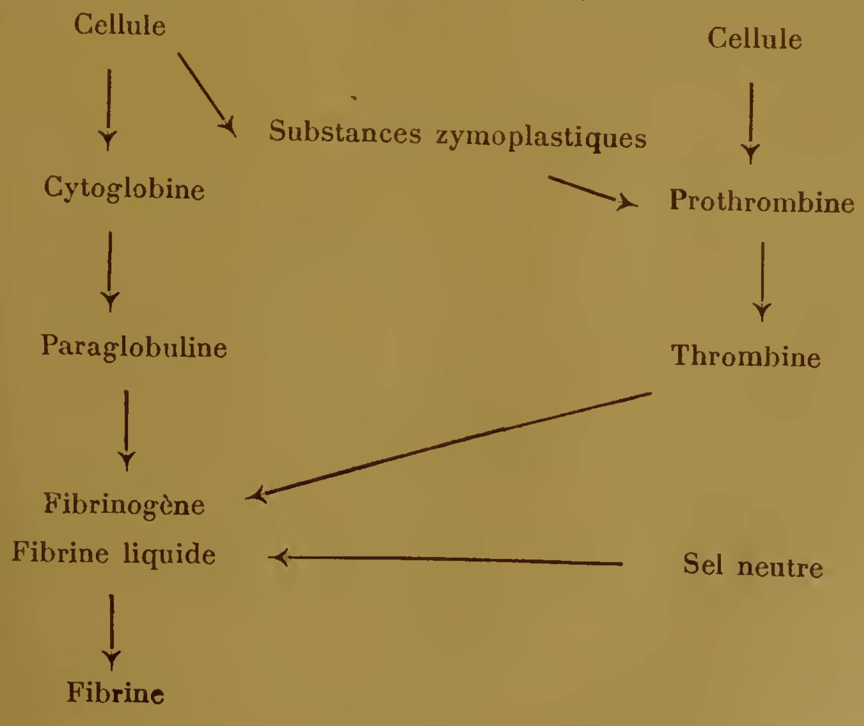
3° ENSEMBLE ET RÉSUMÉ DES THEORIES SUR LA COAGULATION DU SANG

Avant 1890 et d'après les travaux de Buchanan, Denis, Brücke, Alex. Schmidt et ses élèves, Hammarsten, on disait : *Hors des vaisseaux, les leucocytes laissent échapper le fibrinferment ou*

thrombine qui, par ses propriétés, se rapproche des ferments solubles. Ce ferment agit sur le fibrinogène du plasma, dont la transformation ou le dédoublement donne la fibrine.

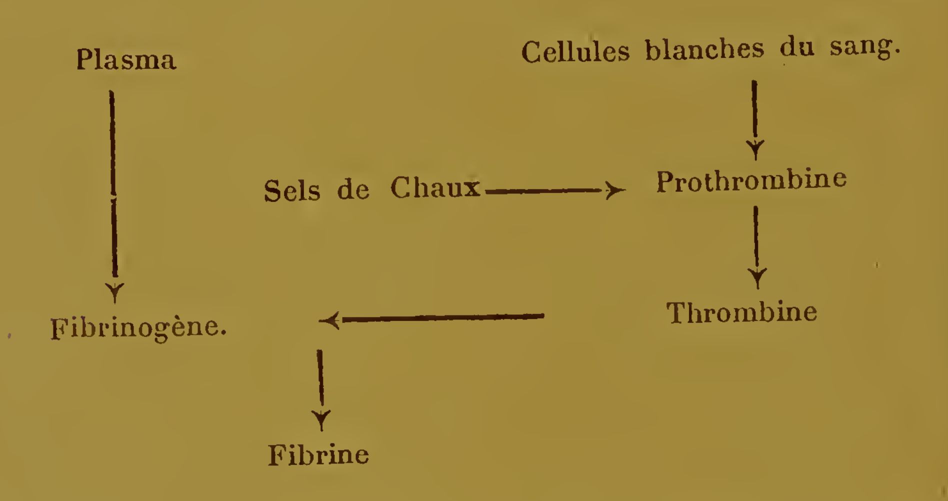


Pour Alex. Schmidt et ses élèves, la coagulation était un phénomène plus complexe. Ils admettaient l'action de substances zymoplastiques et pensaient que la présence d'un sel neutre était nécessaire. Leur schéma était le suivant après 1892.



Dans ces dernières années, après les travaux d'Arthus et Pagès, Hammarsten, Pékelharing, etc., la théorie classique est ainsi concue :

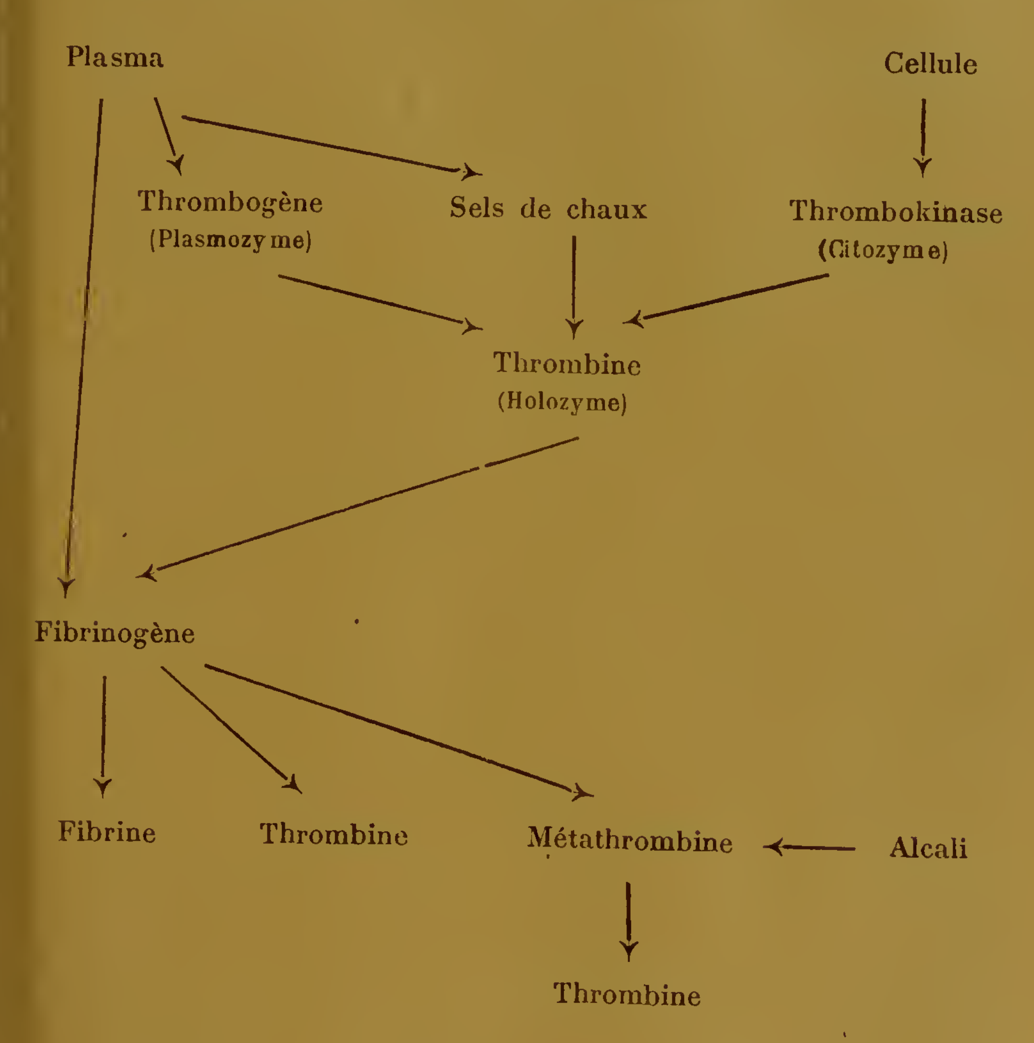
Les cellules blanches du sang (et aussi les cellules des tissus, d'après Pékelharing) contiennent la prothrombine, le plasma contient le fibrinogène. Quand les cellules meurent, lors d'extravasation sanguine, elles donnent leur prothrombine qui, au contact des sels de chaux, devient la thrombine. Cette thrombine transforme le fibrinogène en fibrine.



Vient ensuite la théorie de Fuld et Spiro, puis de Morawitz, après les travaux de Woolridge et de Schmidt :

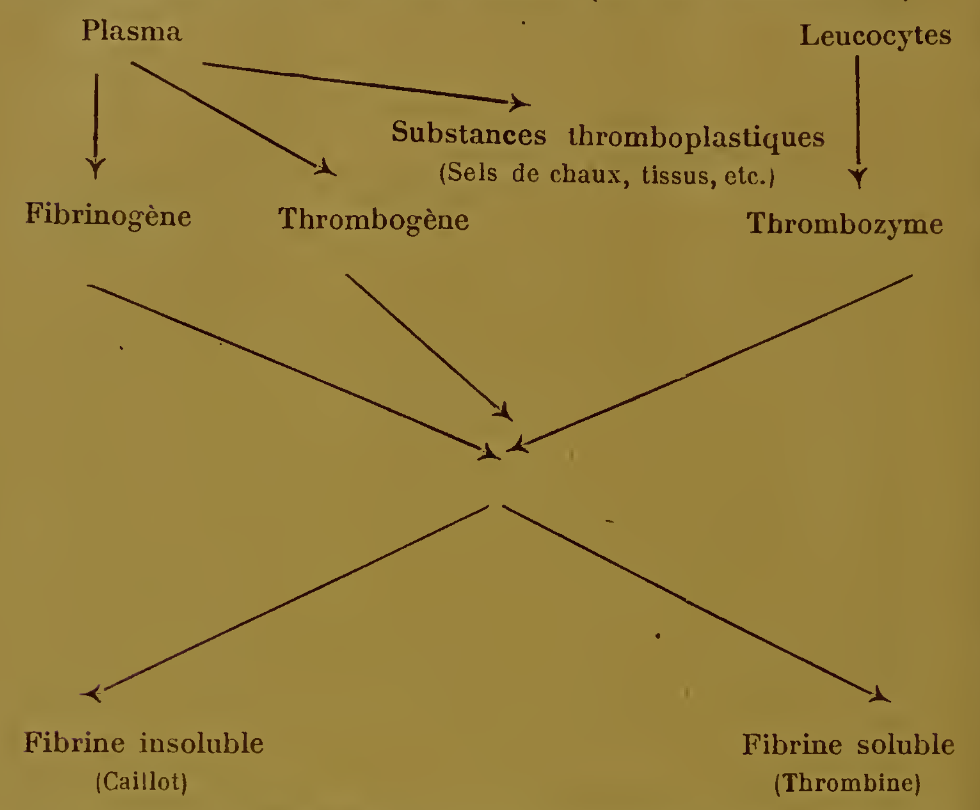
Le plasma contient du thrombogène (plasmozyme de Fuld et Spiro) et du fibrinogène. En présence de sels de chaux, la thrombokinase (cytozyme de Fuld et Spiro) qui est issue des leucocytes et des plaquettes sanguines à la sortie des vaisseaux ou des tissus, transforme le thrombogène en thrombine (holozyme de Fuld et Spiro). Cette thrombine agissant sur le fibrinogène donne la fibrine. Une grande partie de la thrombine reste dans le sérum, soit à l'état de thrombine, soit à l'état de métathrom-

bine,qui se transforme en thrombine dès que l'on ajoute un alcali au sérum.



Pour Nolf,il y a dans le plasma trois colloïdes,dont deux coagulants :le fibrinogène et le thrombogène, et le troisième anticoagulant : l'antithrombine. Les leucocytes contiennent la thrombozyme. Quand le sang est extravasé, l'antithrombine n'entre plus en ligne de compte. Les trois substances colloïdales : fibrinogène,

thrombogène et thrombozyme s'unissent pour donner la fibrine insoluble (caillot) et la fibrine soluble (thrombine du sérum).



Pour tous les auteurs, *le fibrinogène existe donc dans le plasma et c'est à ses dépens que se formera la fibrine.* En 1877, Frédéricq avait montré que le fibrinogène préexiste dans le plasma circulant, et qu'il est antérieur à toute coagulation. Puis A. Schmidt supposa que le fibrinogène était un produit des leucocytes. Pour Mathews (1) le fibrinogène était élaboré par les leucocytes de la paroi intestinale. Pour P. Th. Müller (2), Morawitz et Rehm (3), son origine était dans le tissu myéloïde.

(1) Mathews. — The origine of fibrinogen. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1899.

(2) P. Th. Muller. — Ueber chemische Veranderungen des Knochenmarks nach intraperitonealer Bacterieneinspritzung. *Arch. für Psychiatrie*, 1905.

(3) Morawitz et Rehm. — Zur Kenntniss der Entstehung des Fibrinogens. *Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol.*, 1908.

Doyon et ses élèves, Dastre, Nolf, ont établi, d'une façon irréfutable, que *le lieu de formation du fibrinogène est le foie. Le fibrinogène est donc un produit de sécrétion interne du foie.*

Ce fibrinogène est une globuline qui coagule à 56°.

Pour tous auteurs aussi, *les éléments figurés du sang jouent un rôle dans la coagulation.* Feldbausch (1) avait pensé que l'action prépondérante appartenait aux globules rouges.

En réalité, et pour tous les autres physiologistes, le rôle capital revient aux globules blancs. Schmidt admettait que, pendant la coagulation, il disparaissait une grande quantité de leucocytes et qu'il existait un rapport étroit entre cette destruction des globules et la coagulation.

Gürber vit ensuite que ce sont surtout les polynucléaires qui disparaissent et cependant le nombre des leucocytes ne varie pas ; *la diminution du nombre des globules blancs n'est donc pas nécessaire au processus de coagulation.*

Frey pensait que le refroidissement pouvait avoir pour résultat de paralyser ces globules, et c'est ainsi qu'il expliquait les résultats de Gürber. Bayon (2) entreprit donc des expériences sur les lapins avec des produits paralysant les leucocytes, tels que la quinine, la pilocarpine, etc. L'auteur arriva aux conclusions suivantes : Dans la coagulation, on n'observe pas de changement dans le nombre des globules blancs ; on ne peut pas dire que la destruction des leucocytes soit une cause de la coagulation du sang.

Griesbach, Lœwit pensaient qu'il n'y avait pas de destruction des globules blancs, mais plasmochise, le corps, et non le noyau

(1) Feldbausch. Die Einfluss verschiedener Stoffe auf die rothen Blutkœrpschen die Bedeutung der letzteren für die Gerinnung. *Arch. f. path. Anat. u. Phys.* 1899.

(2) Bayon. Leukocyten und Blutgerinnung. *Zeitsch für Biologie.* 1903.

des globules, cédant au plasma une partie des éléments contenus. Dastre (1) s'éleva aussi contre la théorie classique, qui admettait la mort des leucocytes, car la résistance des globules blancs, disait-il, est telle que l'on ne peut admettre leur destruction au moment de la coagulation. *La production du fibrinferment est un phénomène d'activité normale du leucocyte vivant, une sorte de sécrétion du globule blanc* irrité par le changement de milieu, lorsque le sang est sorti des vaisseaux (Dastre, Stodel, Stassano, etc.) Arthus (2) est arrivé aux mêmes conclusions que Dastre, après avoir prouvé que les corps qui détruisent le globule blanc, comme l'eau distillée par exemple, ne provoquent pas toujours la production du fibrinferment.

De leur côté, Bordet et Gengou (3) avaient montré que le contact avec un corps étranger, déterminait la coagulation en dehors de toute action d'éléments figurés, la production de fibrinferment se faisant aux dépens du proferment. Pour eux, le plasma fluoré reste liquide, non pas parce que les globules blancs intoxiqués sont impuissants à mettre le proferment en liberté dans le liquide ambiant, ce que pensait Cagulareanu (4) mais, simplement parce que le plasma est décalcifié. Le

(1) Dastre. Sur les causes initiales de la coagulation. Caractère erroné de la théorie classique. *C. R. Soc. Biol.* 14 nov. 1903. Résistance vitale des leucocytes dans l'acte de la coagulation. *C. R. Soc Biol.* 1903. La production du fibrinferment, phénomène cadavérique ou phénomène d'activité normale du leucocyte vivant *C. R. Soc. Biologie*, 1903.

(2) Arthus. Sur la genèse du fibrinferment. *C. R. Soc. Biol.* 24 nov. 1903.

(3) Bordet et Gengou. Contribution à l'étude de la coagulation du sang. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1902. Recherches sur la coagulation du sang ; contribution à l'étude du plasma fluoré. *Ann. Inst. Pasteur*. Janvier 1904. Recherches sur la coagulation du sang. *Ann. Institut Pasteur*. Février 1904.

(4) Cagulareanu. Sur le pouvoir anticoagulant du fluorure de sodium. *Arch. internat. de physiologie*. Décembre 1904.

sérum, ajouté au plasma dilué,a le pouvoir d'accélérer la production de fibrinferment, mais tandis que la transformation du fibrinogène en fibrine s'exerce en l'absence de sels calciques, l'excitation déterminée par le sérum, dans la production du fibrinferment, exige la présence de ces sels. Les globules blancs sécrètent donc le proferment, qui se transforme en ferment sous l'action des sels de chaux.

Pour Morawitz, la thrombokinase est issue des plaquettes sanguines et probablement aussi des leucocytes, à la sortie des vaisseaux ou des tissus. Nolf admet que les globules blancs donnent la thrombozyme.

En somme, tous les auteurs admettent la présence du fibrinogène dans le plasma comme indiscutable, et la sécrétion des leucocytes comme prouvée, que l'on nomme le produit de cette sécrétion, fibrinferment, thrombokinase, thrombine, thrombase, plasmase ou thrombozyme.

Avec Morawitz, pour qui les plaquettes donnent la thrombokinase, certains auteurs (Bizzozero, Pagniez et Le Sourd) font jouer aussi aux hématoblastes un rôle important dans la coagulation du sang (1). Il semble plutôt que ces organites soient les agents de rétraction du caillot.

Lilienfeld désirant concilier les théories qui font jouer le rôle capital aux globules blancs ou aux hématoblastes avait émis l'hypothèse que les plaquettes dérivent des leucocytes.

Le Pr Hayem et ses élèves : Parmentier, Tissier, Bensaude, Lenoble reconnaissaient aux hématoblastes, d'après des constatations cliniques et hématologiques, un rôle fondamental dans la rétrac-

(1). Le rôle que joueraient les hématoblastes dans la coagulation du sang est nié par Eberth et Schimmelbusch. (Achard et Aynaud : Les Globulins).

tion du caillot. Le Sourd et Pagniez (1) ont démontré par leurs expériences le rôle des hématoblastes. *La rétraction du caillot est fonction des hématoblastes intacts.* L'irrétractilité du caillot équivaut donc à l'absence ou à une modification profonde de ces organites. D'après ces auteurs, il semble vraisemblable d'admettre que la rétraction du caillot est l'expression d'une coagulation régulière parfaitement achevée ; l'irrétractilité serait donc un premier degré d'incoagulabilité du sang. Arthus et Mlle Chapiro (2) sont arrivés aux mêmes conclusions que les auteurs précédents.

MM. Achard et Aynaud (3) ont repris récemment et d'une façon très complète la question des globulins. Ils arrivent à cette conclusion : « La coagulation du sang et la rétraction du caillot ne paraissent pas avoir de rapports nécessaires avec la présence des globulins. Chez l'animal vivant, le sang reste indéfiniment liquide dans les vaisseaux, tant qu'une cause pathologique n'intervient pas pour provoquer la coagulation. Hors de l'organisme, le sang se coagule comme tous les tissus : le muscle excisé, par exemple, se rétracte, avec formation d'un caillot de myosine et exsudation d'un sérum musculaire, et cette coagulation, comme l'a montré Burker (4), est retardée par les mêmes agents que celle du sang. La coagulation est un phénomène de cadavérisation. »

Quoiqu'il en soit du rôle joué par les substances du plasma ou les éléments figurés du sang, *la coagulation normale se fait en somme de la façon suivante :* le sang extrait des vaisseaux se

(1) L. Le Sourd et Ph. Pagniez. La rétraction du caillot sanguin et les hématoblastes. *Journ. de Physiol. et de Pathol. générale*, 1907.

(2) M. Arthus et Mlle I. Chapiro. Etudes sur la rétraction du caillot sanguin. *Arch. intern. de Physiol.* 1908.

(3) Achard et Aynaud. Les globulins. *Semaine médicale*, 14 avril 1909.

(4) Burker. Bluttplætchenzerfall, Blutgerinnung und Muskelgerinnung. *Centralbl. für Physiol.* 28 déc. 1907.

prend en gelée au bout d'un temps plus ou moins long, lorsque la fibrine s'est formée aux dépens du fibrinogène (1), puis la masse se rétracte et exsude un liquide qui est le sérum. Le *caillot* est solide, rouge, opaque ; le *sérum* est liquide, transparent, légèrement teinté en jaune. Le caillot représente environ la moitié du poids total du sang, le sérum exprime l'autre partie, mais ce rapport varie suivant la marche de la coagulation, la consistance du caillot, etc.

Si le sang se dépose lentement, la séparation des globules et du plasma se fait avant le dépôt de fibrine. Il se forme, à la surface du caillot, une couche blanchâtre, exempte de globules rouges : la *couenne* que l'on trouve normalement chez le cheval, et pathologiquement dans les maladies inflammatoires (pneumonie, rhumatisme, érysipèle, etc).

Enfin *le caillot peut ne pas se rétracter* dans certains cas de purpura hémorragique, dans l'anémie pernicieuse, la cachexie paludéenne, l'intoxication diphtérique expérimentale (Hayem, Bensaude). L'irrétractilité du caillot est de règle lorsque la coagulation est normalement lente : il en est ainsi pour le sang d'oiseau.

O. Claude (1) s'est attaché récemment à l'étude de la *sédimentation spontanée* : on donne ce nom au phénomène par lequel certains sangs se séparent d'eux-mêmes, par le simple repos, sans addition d'anticoagulants, ni centrifugation, en deux couches : l'une inférieure, comprenant les éléments figurés, et principalement les globules rouges ; l'autre supérieure, la partie liquide du sang. La coagulation se produit tardivement et sous forme de *coagulation plasmatique* (caillot blanc coiffant un caillot rouge). Cette coagulation est toujours d'ordre pathologique. La sé-

(1) Duclaux pensait que la fibrine préexiste dans le plasma.

(2) O. Claude. Coagulation plasmatique et sédimentation spontanée. *Thèse*. Paris, 1908.

dimentation peut se faire suivant deux types différents : tantôt comme chez les grands anémiques, elle se fait en *pluie*, rapidement, sans qu'il soit possible au début de fixer une limite nette à la partie supérieure du sédiment rouge, tantôt (chez les hépatiques, les hémophiles) le plasma et les éléments sont d'emblée nettement séparés par une ligne horizontale qui s'abaisse ensuite. L'auteur croit que les influences physiques, (poids des éléments figurés, densité et viscosité du plasma, température) ne suffisent pas pour expliquer ce phénomène. Des causes d'ordre biologique sont à invoquer. D'ailleurs ce n'est que superficiellement que l'on puisse admettre un rapport inverse entre la vitesse de coagulation et l'intensité de la sédimentation : le fibrinogène par exemple exerce également une action favorisante sur les deux processus. Enfin les courbes de sédimentation font penser à l'auteur que la sédimentation se fait en deux temps : exsudation du plasma intra-globulaire, probablement différent de l'extraglobulaire, puis précipitation des hématies.

4° LES MODIFICATEURS DE LA COAGULATION DU SANG

Expérimentalement, on peut aussi modifier la coagulation du sang. On sait déjà que *l'espèce* joue un rôle (le sang des vertébrés à globules rouges nucléées, celui de l'escargot présentent une grande résistance à la coagulation). Il en est de même pour les *tissus*, les *corps étrangers*, qui activent la coagulation. Les *parois vasculaires*, *les séreuses*, *les synoviales articulaires* conservent plutôt le sang à l'état liquide. La *température* a aussi une action : le froid diminue la coagulabilité, la chaleur (optimum + 40°, et pas plus de 56°, température de coagulation du fibrinogène) augmente la coagulabilité. La *saignée* rend aussi le sang plus coagulable.

Mais il est une série de corps véritablement anticoagulants agissant in vitro, ou in vivo, ou in vitro et in vivo.

Parmi les *anticoagulants agissant in vitro*, nous pouvons citer : toute une série de *sels*, le sulfate de sodium (Hewson), le sulfate de magnésie (Schmidt, Hammarsten, Fredericq) le chlorure de sodium (A. Gautier (1), le triiodocitrate de calcium (Sabbatani (2) ; les *alcalis ou les acides* qui altèrent le fibrinogène ; *toutes les substances qui précipitent les sels de chaux*, et plus particulièrement un oxalate ou un fluorure alcalin (Arthus et Pagès) ; *l'alcool à 90°* (Marchadier (3), la *chlorophylle* (Cordier (4).

D'autres substances agissent directement sur la coagulation du sang in vivo, mais déterminent en même temps des modifications in vitro. Dans cette classe rentrent certains *extraits d'organes* : le produit de la digestion papaïnique du foie des mammifères qui agit in vitro et in vivo (Dastre et Floresco (5), l'extrait de foie des crustacés et de l'escargot (Abelous et Billard (6), les extraits aqueux d'organes de chien (foie, muqueuse intestinale, muscles, cerveau, testicule), qui, in vivo, suspendent la coagulation tandis qu'ils l'accélèrent in vitro (Contejean). Mais la substance

(1) A. Gautier. Sur la production de la fibrine du sang. *C. R. Acad. des sciences*. 1875.

(2) Sabbatani. Influence du citrate et du triiodocitrate de calcium sur la coagulation du sang, de la lymphe et du lait. *C. R. Acad. des sciences de Turin*. 18 novembre 1900.

(3) Marchadier. Influence entravante de l'alcool dans la coagulation du sang. *C. R. Soc. Biologie*. 20 février 1904.

(4) Cordier. Chlorophylle et Coagulation du sang *C. R. Soc. Biologie*. 4 Juin 1904.

(5) Dastre et Floresco. Méthode de la digestion papaïnique pour l'épuisement des tissus en général et l'isolement de quelques ferments et agents zymo-excitateurs ou frénateurs en particulier. *Soc. de Biologie* 1898.

(6) Abelous et Billard. De l'action du suc hépatique d'écrevisse sur la coagulation *Soc. Biol.* 1897. De l'action anticoagulante du foie des crustacés. *Soc. Biol.* 1897.

prototype de cette série est l'*extrait de sangsues* qui agit in vitro et vivo. Nous reviendrons et insisterons sur son action ultérieurement. Chez d'autres animaux suceurs de sang, on a trouvé des sécrétions analogues à celle de la sangsue. Citons par exemple la substance extraite de l'*ixodes ricinus*, qui agit in vitro et in vivo, mais perd son action après cinq minutes d'ébullition.

D'autres substances enfin agissent indirectement sur la coagulation (généralement par l'intermédiaire du foie), mais n'agissent pas in vitro. Telle est la *peptone*. Injectée dans les veines d'un chien à jeun, à la dose de 0 gr. 3 à 0 gr 6 par kilogramme d'animal, la peptone de Witte (propeptone, hémialbumose de Kühne, de Grübler) détermine très rapidement l'incoagulabilité du sang (Schmidt-Mülheim, 1880 (1). Cette injection, qui a peu d'action chez le lapin (Gley), mais agit bien chez le chat (Grosjean) (2) et les oiseaux (Delezeune), doit être poussée rapidement (Fano) (3), vers le cœur. Injectée dans la cavité péritonéale, la peptone n'agit pas (Contejean). In vitro, la peptone est sans action (Schmidt-Mülheim, Fano). Son action in vivo n'est donc pas due à une influence directe sur le sang, puisque, in vitro, elle est sans action. En réalité, la peptone provoque, in vivo, la formation d'une substance anticoagulante (Delezenne). Contejean avait pensé que toutes les cellules de l'organisme, mais plus particulièrement l'intestin et le foie, devaient produire cette substance. Gley et Pachon (4)

(1) Schmidt-Mulheim. Beitræge zur Kenntniss des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung. *A. P.* 1880.

(2) Grosjean. Recherches physiologiques sur l'action de la propeptone et de la peptone. *Arch. Biol.* 1892.

(3) Fano. Das Verhalten des Peptons und Tryptons gegen Blut und Lymphe. *A. P.* 1881.

(4) Gley et Pachon. Du rôle du foie dans l'action anticoagulante de la peptone, *C. R. Soc. Biologie, 1895.* Recherches concernant l'influence du foie sur l'action anticoagulante des injections intra-veineuses de propeptone. *Arch. de physiol.* 1896.

montrèrent que *c'est le foie qui sous l'action de la peptone fournit une substance anticoagulante.* Delezenne (1) pratiqua l'extirpation du foie et prouva que l'intestin ne joue aucun rôle puisque l'incoagulabilité ne se produisait plus. Une autre propriété de la peptone est *qu'une première injection intra-veineuse immunise contre une seconde* (Schmidt-Mülheim, Grosjean, Contejean, Gley et le Bas), ce qui pourrait s'expliquer en admettant que le foie a sécrété deux substances A et B, l'une anticoagulante, dont l'action est prédominante au début, d'où l'incoagulabilité, l'autre coagulante, qui l'est ensuite et neutralise la substance anticoagulante sécrétée lors d'une autre injection.

D'autres substances ont une action analogue à la peptone : *l'atropine* injectée dans la veine porte (Doyon et Kareff (2), le *sérum de sang d'anguille* (Mosso, Delezenne), le lait (Camus (3), le *chlorhydrate de morphine* (Pugliese (4), le *curare* (Doyon (5), la pulpe *vaccinale* qui active cependant la coagulation in vitro (Camus (6), le *bleu de Prusse* dont l'action anticoagulante diffère cependant, sur bien des points, de celle de la peptone et de l'extrait de sangsues (Achard et Aynaud) (.).

(1) Delezenne. *Arch. de physiologie* 1896. *Arch. de physiol. et Pathol. générale* 1898.

(2) Doyon et Kareff. — Action de l'atropine sur la coagulation du sang *Journ. de Physiol. et de Pathologie générale.* Mars 1906.

(3) L. Camus. — Action des injections intra-veineuses de lait. *C. R. soc. Biologie*, 4 août 1900.

(4) Pugliese. Sur l'action empêchante de la morphine sur la coagulation du sang. *Bull. des sc. médicales de Bologne.* 1901.

(5) Doyon. Action du curare sur la coagulabilité du sang. *Soc. de Biol.* 20 juin 1908.

(6) Camus. Action immédiate des injections intra-veineuses d'extrait aqueux de pulpe vaccinale. *Soc. de Biologie* 20 juillet 1907.

(7) Achard et Aynaud. Action du bleu de Prusse sur la coagulation du sang. *Soc. de Biol.* n° 7. 1909.

D'autre part, Salvioli (1), Mioni (2) ont montré qu'une injection intra-veineuse, à un chien, de sang défibriné ou de globules sanguins d'un animal, dont les globules sont hémolysés par le plasma de chien rend le sang incoagulable, et Arthus (3), dans ses recherches sur la séro-anaphylaxie du chien et du lapin, a pu constater qu'à la suite d'injections sous-cutanées, répétées, de dix centimètres cubes de sérum, il survient, alors qu'aucune réaction ne se produit au point d'inoculation, des accidents dûs à l'anaphylaxie, et consistant dans l'abaissement de la pression artérielle et l'incoagulabilité du sang.

En regard de ces substances qui déterminent l'incoagulabilité du sang, nous devons noter les corps qui, au contraire, peuvent être désignés comme les coagulants du sang, puisqu'ils activent la coagulation.

La *gélatine* est un agent coagulateur in vitro et in vivo (Dastre qui neutralise l'action de la peptone (Dastre et Floresco (4) et qui agit, soit par ses propriétés acides (Camus et Gley), soit par la chaux qu'elle contient (Camus et Richaud). Le *chlorure de calcium* accélère aussi la coagulation du sang (Dastre, Wright, etc.). Il en est de même des *phosphates de chaux* solubles, de l'acide phosphorique, du *lactate et du borocitrate de magnésium*, (le sulfate de magnésium est inactif), du bromure et du lactate de strontium (Nias (5).

(1) Salvioli. Contribution à l'étude de la transfusion sanguine *Arch. ital. de Biologie* 1904.

(2) Mioni. Action anticoagulante du sang hétérogène chez le chien. *Soc. de Biologie* 7 mai 1904.

(3) Arthus. Séro-anaphylaxie du chien. *Acad. des Sciences*. Avril 1909. Séro-anaphylaxie du lapin. *Acad. des Sciences*. Avril 1909.

(4) Dastre et Floresco. Action coagulante des injections de gélatine. *Arch. de Physiol.* 1896.

(5) Nias. Action de quelques sels alcalino-terreux sur la coagulation du sang, *Lancet*, 11 janvier 1908.

D'autres substances exagèrent leur pouvoir coagulant au point qu'injectées par la voie intra-veineuse, elles déterminent des *coagulations intra-vasculaires* et la mort. Il en est ainsi du *mucus* à la dose de 0,05 à 0,15 par kilogramme d'animal (Charrin et Moussu, Rodier), de *l'oxyde de carbone* en injection dans la veine porte (Montuori (1), du *venin de serpents* (Martin), *d'extraits d'organes* injectés dans certaines conditions (Woolridge), de *nucléoalbumines* (Halliburton et Pickering), *d'hémoglobine dissoute* ou de *sang laqué* (Naunyn).

On voit en somme que de nombreux facteurs peuvent faire varier la coagulation soit, vers l'incoagulabilité, soit vers l'hypercoagulabilité.

Cliniquement on apprécie les modifications de la coagulation du sang, soit par la méthode de Vierordt (2), dite du cheveu, soit par celle du coagulomètre de Wright (3), soit par la méthode des capillaires de Sabrazès (4), soit par la méthode des gouttes de Milian (5), soit par la méthode de Hayem (6), qui consiste à recevoir le sang dans de petites éprouvettes, et qui permet l'étude de la coagulation, du caillot et du sérum. C'est celle qui avait été suivie

(1) Montuori. — Influence sur la coagulation du sang de l'injection intra-portale d'oxyde de carbone *C. R. de l'Académie des sciences de Napies*, 1902.

(2) Vierordt. — Die gerinnungszut des Blutes in gesunden u. Kranken Zustæuden. *Arch. d'Heilk*, 1878.

(3) Bezançon et Labbé. *Traité d'hématologie.*

(4) Geneuil. — *Th. Bordeaux*, 1906.

(5) Milian. — *Soc. biologie*, juin 1901. Causes d'erreur dans l'étude clinique de la coagulation du sang. *Presse médicale*, 30 mars 1904.

Jacquot. — Contribution à l'étude clinique de la coagulation du sang. *Th. Paris*, 1904.

(6) Hayem. — *Du sang*, 1889. *Leçons sur les maladies du sang*, 1900.

par P. Em. Weil, par Claude, et c'est celle que nous avons adoptée.

Ayant ainsi envisagé ce qu'est la coagulation normale et quels sont les facteurs expérimentaux et pathologiques qui peuvent la rendre anormale, nous pouvons entreprendre maintenant l'étude de la pathogénie de l'hémophilie.

CHAPITRE III

LA THÉORIE SANGUINE DE L'HÉMOPHILIE

Travaux modernes sur l'hémophilie.

Ce n'est guère que dans ces dix dernières années, que l'étude de la pathogénie de l'hémophilie a été entreprise.

Sahli (1904) (1), a, le premier, émis une théorie pathogénique basée sur des constatations cliniques. Son mémoire contient les observations de quatre hémophiles appartenant, à trois familles, dans lesquelles les hommes seuls présentaient des accidents. Sahli entreprit l'étude du sang de ces malades, tant au point de vue de sa morphologie que de ses propriétés physiques et chimiques et de sa coagulation. Il obtint les résultats suivants. La morphologie était normale ; les globules rouges étaient en nombre suffisant : pour les globules blancs, dont la quantité paraissait normale ou légèrement diminuée, il semblait y avoir une prédominance relative des lymphocytes sur les polynucléaires ; dans deux cas seulement, les hématoblastes étaient légèrement diminués (140.000 à 170.000), sans que cette diminution parut pathologique. Ce sont les résultats qu'avait déjà obtenus Wright (2). La pression intra-vasculaire du sang était normale, ainsi que la pression osmotique du sérum qui fut de 0, 56, chiffre que l'on trouve chez l'homme sain.

L'alcalinité était suffisante. Dans un cas, Sahli a recherché la

(1) Sahli. Ueber das Wesen der Hœmophilie. *Zeit. f Klin. Med.* 1904, *Bd LVI, Heft 3-4.*

(2) Wright. *Brit. Med. Journal.* 29 Juin 1893.

quantité d'eau contenue dans le sérum : il a obtenu, pour le dosage de l'extrait sec, 10, 26 pour 100, alors qu'il trouvait chez un sujet normal 9, 45 et que Bunge affirme que le pourcentage de l'extrait sec du sérum varie entre 9, 9, et 10, 1. La proportion de fibrine était normale (3,5 à 6, 61 p 1000) et Sahli présumait de ce fait, que la quantité de fibrinogène devait être suffisante, puisque c'était ce fibrinogène qui se transformait en fibrine sous l'action du fibrinferment

Restait l'*étude de la coagulation du sang*.

Il prit d'abord du sang à un hémophilique, Ruch, qui ne présentait, à ce moment, aucune hémorragie, et il examina la coagulation par le procédé de Vierordt. Commencée au bout de vingt minutes, cette coagulation ne fut complète qu'au bout de quarante-sept minutes, tandis que chez un sujet témoin, on obtenait les chiffres de huit minutes et demie et dix minutes.

Puis il recueillit le sang d'un autre hémophile, Ludi, entré à l'hôpital pour une plaie,qui, quoique recouverte d'un caillot, continuait à saigner. Il recueillit ce sang à la plaie, et il nota une minute et une minute et demie, comme temps de coagulation, tandis qu'il notait pour un témoin cinq à six minutes. Si, au sang de ce témoin, il ajoutait une goutte du sang de Ludi, la coagulation était immédiate. Pensant que peut-être le sang qui s'écoulait se chargeait, sous le caillot, de fibrine, Sahli préleva par piqûre du doigt un échantillon de sang qui coagula en moins de cinq minutes. La plaie s'étant cicatrisée, il reprit, huit jours après ce premier examen, du sang au doigt de son malade et la coagulation ne se fit cette fois qu'en trente-huit minutes.

Donc la coagulabilité du sang était normale ou accélérée pendant les hémorragies, et retardée à tout autre moment chez les hémophiles.

Ce fait permettait difficilement d'expliquer pourquoi l'hémostase se fait si mal chez les hémophiles, et il fallait rechercher pourquoi

le caillot obturateur ne se formait pas. La théorie classique de la coagulation était la suivante : les globules blancs, dès qu'ils sont sortis du vaisseau, abandonnent au plasma une substance, le profibrinferment, qui, sous l'action des sels de chaux, se transforme en fibrinferment ou thrombine. Ce fibrinferment agit sur le fibrinogène et le dédouble en une substance qui se précipite : la fibrine, et une substance qui reste dissoute : la fibrinoglobuline. Or la fibrine est en quantité normale, et Sahli en donne une nouvelle preuve : il ajoute, à du sang hémophilique, quelques gouttes de sang défibriné, et la coagulation se fait de suite. Donc la quantité de fibrine, et par conséquent celle de fibrinogène, semblent être normales.

Sahli pense que l'accélération de la coagulation du sang, chez l'hémophilique qui saigne, est due à une réaction défensive de l'organisme, qui produit abondamment du fibrinferment ou d'autres substances fibrinoplastiques.

Il fallait donc chercher ailleurs pourquoi l'hémostase est si difficile. Sahli après une analyse remarquable des faits, arrive à montrer que la formation du caillot, n'est pas tout pour l'arrêt d'une hémorragie, et qu'il faut encore que ce caillot soit obturateur. D'après lui, les cellules des vaisseaux sécrètent aussi des substances coagulantes (profibrinferment, thrombokinase, etc.) qui déterminent l'adhérence du caillot.

Chez l'hémophile, il y a d'après Sahli un défaut de sécrétion des substances coagulantes dans les vaisseaux.

Peut-être ce défaut de sécrétion est-il le résultat d'une anomalie constitutionnelle, peut-être d'une fragilité vasculaire qui expliquerait les hémorrhagies spontanées, soit par rupture des vaisseaux, soit par diapédèse. Et si nous voulions résumer en quelques mots la théorie pathogénique de Sahli, nous dirions ceci :

Chez l'hémophile qui saigne, *il y a défaut de sécrétion de substances coagulantes par les parois des vaisseaux seulement,*

tandis que la sécrétion des leucocytes est normale Le caillot se forme, mais n'est pas obturateur.

Chez l'hémophile qui ne saigne pas, *les parois des vaisseaux et les leucocytes ont une sécrétion insuffisante. La coagulation est très retardée, parce que l'organisme n'est pas en état de défense, et que, par suite, les leucocytes n'exagèrent pas leur sécrétion comme dans le cas d'hémorragie.*

En 1905, Lossen (1) publia un travail qui montra nettement le rôle de l'hérédité dans l'étiologie de l'hémophilie, rôle que Grandidier avait déjà indiqué (2). Il s'agissait de la famille Mampel, de Kircheim, près d'Heidelberg, qui comprenait, répartis en quatre générations, 212 membres, dont 111 de sexe masculin, 96 de sexe féminin et 5 mort-nés. Johann-Peter Mampel avait épousé Catherine Andreas qui appartenait à une famille d'hémophiles. Ils eurent onze enfants : l'aîné Georges fut soigné par Von Chelius qui, en 1827, publia son observation. Deux autres de ces enfants étaient hémophiliques, et leur histoire fut rapportée en 1841 par Matzenbrecher dans sa thèse de doctorat. En 1876, Lossen racontait l'histoire de la seconde génération, et en 1905, celle de toute la famille comportant quatre générations.

Des points sont intéressants à noter dans ces publications de Lossen. Par exemple, lorsqu'un Mampel épouse une femme non hémophile, les enfants, filles et garçons ne sont pas hémophiles et la maladie finit par disparaître. Par contre, lorsqu'une Mampel, même saine apparemment, épouse un homme sain, on trouve des hémophiles parmi leurs descendants de sexe masculin, tandis que ceux du sexe féminin ne semblent pas présenter la diathèse hémorragipare. *Lossen en conclut que la transmission se fait*

(1) Lossen. Die Bluterfamilie Mampel. *Deutsche Zeit. f. Chir.* 1905, Bd LXXVI, 1.

(2) Grandidier. De disposition ad hem. heredit. *Thèse*, 1832.

par la voie maternelle. Cependant tous les descendants masculins ne sont pas touchés (37 hémophiles sur 111, soit 33, 33 pour 100). Mais si l'on fait le pourcentage des hémophiles masculins dans les familles hémophiles seulement, on obtient 37 hémophiles sur 82 garçons appartenant à 19 familles, soit 45, 14 pour 100.

Il semble aussi que l'hémophilie s'atténue, et puisse même disparaître dans certaines générations (1re génération : 50 p. 100, 2e génération : 68, 42 p. 100, 3e génération : 41, 38 p. 100 ; 4e génération : 32, 10 p. 100).

Enfin, *les hémophiles ont une fécondité extraordinaire* (31 familles dont 19 hémophiles, et 12 non-hémophiles ; sur les 19 familles hémophiles on en trouve 1 avec 19 enfants, 2 avec 13, 2 avec 11 chacune, d'autres avec 7, 8, 9, 10 enfants ; sur les 12 familles non hémophiles, on en note 2 avec 8 enfants, 3 avec 7, 1 avec 6, d'autres avec 1, 2 ou 3 enfants.

En 1905, P. Emile Weil (1) publie l'observation d'un malade âgé de 45 ans qui saigne depuis huit jours, à la suite de l'avulsion de trois grosses molaires. Ce sang est rejeté liquide, mélangé à de gros caillots. Le malade n'appartient pas à une famille d'hémophiles ou d'hépatiques. Il a déjà eu plusieurs hémorragies à l'occasion des moindres coupures, à la suite d'extractions de dents, à neuf ans, onze ans et trente-quatre ans. A 43 ans, une coupure au pouce a saigné cinq jours. Jamais il n'y a eu d'hémorragies spontanées. A 37 ans, le malade avait eu trois crises de coliques hépatiques, dont une suivie d'ictère ; à 44 ans il avait eu une congestion pulmonaire avec hémoptysie, à 35 ans il avait contracté la syphilis. Il n'était pas alcoolique. A l'examen, tous les organes semblaient normaux. Les urines étaient normales.

(1) P. Emile Weil. — Etat du sang dans un cas d'hémophilie. *Comptes rendus de l'Académie des sciences.* 16 oct. 1905. Sérothérapie de l'hémophilie. *Académie des sciences* 30 oct. 1905. L'hémophilie. Pathogénie et sérothérapie. *Presse médicale*, 18 oct. 1905.

P. Emile Weil concluait à un cas d'hémophilie chez un homme adulte, de bonne santé habituelle, et n'ayant jamais eu d'hémorrhagies spontanées. L'étude des antécédents donnait peu de renseignements : il n'y avait à relever qu'un passé hépatique qui pouvait avoir de l'importance, le professeur Gilbert et M. Lereboullet (1) ayant montré que l'hémophilie se développait parfois sur le terrain de la cholémie familiale. Mais à l'examen, on ne notait aucun des symptômes cholémiques, physiques ou fonctionnels. Les antécédents héréditaires n'étant pas plus riches en commémoratifs, l'auteur concluait à de l'hémophilie sporadique, tout en faisant remarquer que la maladie hémorragipare se cantonnant souvent à la sphère génitale, il n'y aurait rien d'impossible à ce que des cas sporadiques fussent simplement des cas aberrants d'hémophilie familiale, la maladie ayant sauté une, deux ou trois générations. L'auteur relevait encore dans cette observation le fait intéressant suivant : que *les hémorragies ne s'étaient jamais produites qu'à la suite d'un traumatisme.*

L'examen morphologique du sang n'avait donné que peu de résultats : à la suite de l'hémorrhagie, les globules rouges étaient normaux d'aspect, mais diminués de nombre (2. 200.000 app. Malassez). Au bout de six semaines, on trouvait 4. 460.000 Les taux d'hémoglobine avaient été successivement de 0,60 (Gowers) et 0,75. Les hématoblastes étaient nombreux. La cholémimétrie pratiquée par M. Herscher avait démontré que le malade n'était pas un cholémique. L'étude de la coagulation, poursuivie sous le microscope, quinze jours après la fin de l'hémorragie, avait montré un réseau fibrineux très développé ; la coagulation avait le type dit phlegmasique par M. Hayem.

(1) GILBERT et LEREBOULLET. Des hémorragies dans l'ictère acholurique simple. *Soc. médic. des hôpitaux.* 15 mars 1901.

L'auteur, ayant souvent pris du sang aux malades atteints de varioles hémorragiques ou de leucémies aiguës hémorragiques, et ayant acquis ainsi la conviction que la piqûre des veines ne donnait pas d'hémorrhagies, *entreprit l'étude de la coagulation du sang pris à la veine* : l'écoulement du sang est très rapide ; recueilli dans des tubes, le sang sédimente : les globules rouges tombent au fond, où ils forment une couche rouge, le plasma est au-dessus incoagulé ; petit à petit la coagulation commence par la surface libre et s'étend dans la profondeur. Le caillot blanc ainsi formé immobilise le cruor qui se coagule également. A partir de ce moment, la rétraction s'opère normale et l'exsudation normale de sérum clair commence aussitôt. C'est la coagulation plasmatique de Gilbert et P. Emile Weil. Il y a donc, chez les hémophiles, *sédimentation spontanée et coagulation plasmatique*.

La coagulation s'était opérée, à trois examens successifs, au bout de 20 minutes (pendant la période d'hémorragie), 75 minutes (trois jours après l'hémorragie), 25 minutes. Il y a donc, comme l'avaient vu la plupart des auteurs, un *retard de coagulation*.

Le caillot étant formé et la rétraction faite, P. Emile Weil vit une quantité plus ou moins notable de globules rouges se détacher du caillot, s'échapper des mailles du filet de fibrine et tomber au fond du tube. Ces globules sont intacts microscopiquement, et restent séparés du caillot par une nappe de sérum jaune, non laqué. Il semble que la fibrine reste surtout dans le caillot blanc permettant ainsi l'échappement des globules rouges : *l'émiettement du caillot*.

L'auteur entreprit encore d'autres recherches dont voici les résultats : La chaleur, le chlorure de calcium activent la coagulation du sang ; le *sérum hémophilique ne modifie pas la coagulation du sang humain normal, mais, par contre, le sérum humain normal active la coagulation du sang hémophilique et la*

rend normale. Il en est de même des sérums animaux, du liquide de pleurésie séro-fibrineuse. Il faut noter cependant que *les doses excessives de sérum retardent la coagulation du sang.*

La conclusion était que *la cause de l'hémophilie est un vice sanguin, un manque de ferment, de la dysthrombasie.* Il y a là une malformation fonctionnelle comparable à une malformation anatomique qui se transmettrait « par les femmes, dont les humeurs agissent sur celles du fœtus, pendant tout le temps de la grossesse, par la circulation placentaire ; on comprend moins cependant qu'elles puissent transmettre une altération sanguine qu'elles ne possèdent pas. La question de l'hémophilie féminine mérite donc d'être reprise. Quant à la transmission par le spermatozoïde d'un vice fonctionnel, elle paraît inexplicable, mais il faut admettre son existence bien constatée ».

Enfin l'auteur préconisait l'emploi *d'injections de sérum frais, humain ou animal comme traitement de l'hémophilie.* C'était, dans la pensée de l'auteur, une « opothérapie appliquée au sang dont elle utilise le sérum ». Pour lui la lésion de l'hémophilie appartenait au sang et vraisemblablement aux leucocytes.

En 1906, P. Em. Weil (1) reprenait l'étude du sang des hémophiles. Cette étude, basée sur l'observation de six malades, faisait conclure à l'auteur que, sous le nom générique d'hémophilie, on réunissait des cas disparates et que l'hémophilie familiale était une affection distincte de l'hémophilie acquise. Pour lui, il y avait donc *deux formes de cette maladie : l'hémophilie spontanée ou sporadique et l'hémophilie familiale.* Le tableau suivant résume les caractères différentiels de ces deux formes cliniques :

(1) P. Emile Weil. — Etude du sang chez les hémophiles. *Soc. médicale des Hôpitaux*, 26 octobre 1906. Recherches cliniques et physiopathologiques sur l'hémophilie d'après six cas. *Soc. médicale des Hôpitaux*, 2 Novembre 1906.

Hémophilie sporadique.	Hémophilie familiale.
— Sang très fluide.	Sang visqueux, plus même que le sang normal.
Ecoulement rapide et prolongé à la piqûre des veines.	Ecoulement lent et peu prolongé à la piqûre des veines.
— Morphologie cellulaire normale.	Morphologie normale.
Fonction leucocytaire subnormale.	Leucopénie constante. Prédominance des mononucléaires.
— Coagulation plasmatique.	Coagulation plasmatique avec chute moins complète des éléments figurés.
Grand retard de coagulation (75 min.).	Retard plus considérable de coagulation (2 h.1/4 à 9 heures).

Hémophilie sporadique	Hémophilie familiale
Rétraction du caillot normale.	Rétraction du caillot moindre que normalement.
Caillot solide. Sérum abondant.	Caillot blanc, mou, plus ou moins floconneux. Sérum moins abondant.
Action favorisante du chlorure de calcium, à doses faibles, sur la coagulation qui est accélérée, mais reste anormale de forme et de temps.	Action favorisante du chlorure de calcium, à doses faibles, sur la coagulation qui est accélérée, mais reste anormale de forme et de temps.
Action favorisante des sérums frais humains ou animaux, sur	Action souvent favorisante des sérums frais ; la coagula-

la coagulation, qui devient entièrement normale.	tion est accélérée, mais reste anormale dans le temps et la forme.
Guérison du vice de coagulation par l'injection intra-veineuse de sérums humain ou animaux.	Amélioration du vice de coagulation par l'injection intra-veineuse de sérum, mais persistance de l'anomalie.
Le sérum hémophilique ne retarde pas la coagulation normale.	Le sérum hémophilique retarde souvent de façon notable la coagulation du sang normal (22 min. à 1 h. 1/2).
Le sang hémophilique semble donc normal, et dépourvu seulement d'une substance normale, telle qu'un ferment.	Le sang hémophilique est anormal par plusieurs points, et contient en outre des substances anormales, anticoagulantes.

L'auteur tirait encore de ces six observations les conclusions suivantes :« *Ou bien le vice hématique, très intense dans l'enfance, va en diminuant et tend à disparaître avec l'âge corrigé, par un effort spontané de l'organisme ; ou bien, seuls, parmi les hémophiles, parviennent à l'âge adulte ceux dont la dyscrasie sanguine n'était pas excessive, les autres succombant dans l'enfance* ». On peut admettre la *proportionnalité entre la gravité des accidents et la durée excessive de la coagulation.*

L'examen du sang, pris à des femmes saines, parentes des malades observés, montra un retard de la coagulation : il y avait donc chez les femmes une *hémophilie larvée*, et l'auteur se demandait

si les hémorragies menstruelles ne constituaient pas, pour la femme, un exutoire, la préservant d'autres hémorragies. L'organisme se mettant en défense lorsqu'il y a hémorragie, il était logique de penser que peut-être les règles créaient une immunité chez la femme. Mais l'hémophilie apparaissant chez les garçons dès l'enfance, devrait exister chez les filles jusqu'au moment de la puberté. Or il n'en est rien. Et l'auteur disait : « Nous devons donc, quant à présent, confesser notre ignorance et notre incapacité d'expliquer ces faits presque incompréhensibles de l'immunité féminine et de la transmission de l'affection par les femmes saines ».

En somme les idées de P. Emile Weil sur l'hémophilie se résumaient ainsi :

Il y a deux hémophilies : l'hémophilie familiale et l'hémophilie spontanée, que l'on peut différencier par la clinique et l'examen du sang. La *coagulation est retardée* dans tous les cas. Il y a *sédimentation, coagulation plasmatique et émiettement du caillot*. Mais il faut pour noter ces faits *prendre le sang à la veine*. Ces lésions, se corrigeant par le sérum humain ou animal ajouté, l'auteur concluait que *l'hémophilie était due à un manque de ferment, à une dysthrombasie*, mais tandis que *dans l'hémophilie spontanée, où la correction était parfaite, on pouvait n'admettre que ce vice sanguin, dans l'hémophilie familiale, où la correction est parfois imparfaite, où il semble que le sérum contienne des substances anticoagulantes, il fallait admettre peut-être le rôle du foie, par analogie avec ce que l'on voit dans l'injection de peptone*, où l'on constate, comme dans l'hémophilie, une leucopénie et où Delezenne a montré que le foie joue un rôle capital.

En 1905, R. de Bovis (1) fait une remarquable étude de l'hémophilie chez la femme. Il rappelle d'abord, qu'au début du dix-neuvième siècle, les auteurs avaient été tellement frappés de la prédilection de l'hémophilie pour l'homme que Nassc put formuler, en 1820, son aphorisme : « Les femmes, issues de familles hémophiles et mariées à des individus exempts d'hémophilisme, peuvent transmettre cette prédisposition à leurs enfants, mais, pas plus sur elles-mêmes que sur une personne du sexe féminin en général, ne s'observe pareille prédisposition ». Mais Kehrer (2), en 1876, montra que l'hémophilie existe chez la femme et que celle-ci court, de ce chef, de grands dangers, lors de l'accouchement. Avant lui, Grandidier (3) avait déjà prouvé que l'hémophilie existe chez la femme, mais il pensait que ces états hémophiles sont beaucoup plus bénins chez la femme que chez l'homme et beaucoup plus fréquents dans le sexe masculin que dans le sexe féminin. Cette dernière assertion trouva confirmation dans les observations publiées ultérieurement.

Dans le relevé généalogique, publié par Hœssli (4), de la fameuse famille hémophile de Tenna, on compte 400 personnes environ, dont 26 hémophiles et 2 ou 3 sujets féminins.

Dans la famille Mampel, dont l'histoire a été publiée par Lossen, on trouve 212 membres avec 37 hémophiles tous masculins. Il en est ainsi dans l'histoire de presque toutes les familles d'hé-

(1) R. de Bovis. — De l'hémophilie chez la femme. *Semaine médicale*, 6 septembre 1905.

(2) Kehrer. — Die Hœmophilie beim weiblichen Geschlechte. *Arch. f. Gynækologie*, 1876.

(3) Grandidier. — Die Hæmophilie oder Bluterkrankheit. *Leipzig*, 1855.

(4) Hœssli. Geschichte und Stammbaum der Bluter von Tenna (Canton Graubunden) *Thèse de Bâle*, 1885.

mophiles. R. de Bovis montre ensuite le rôle de l'hérédité dans la transmission de l'hémophilie : la femme est un « excellent conducteur », cependant la diathèse peut faire des « bonds », c'est-à-dire qu'elle peut sauter une génération. La femme transmet l'hémophilie, le fait est incontestable et tellement vrai, même aux yeux du public, que dans la famille des « saigneurs » de Tenna, les filles ne pouvaient se marier qu'à grand' peine et qu'une des dernières représentantes de la famille dut garder le célibat pour ce motif, mais elle transmet rarement la diathèse aux filles. D'après ces données, la rareté de l'hémophilie chez la femme semblerait s'imposer. En réalité, et R. de Bovis insiste sur ce fait, *la diathèse existe dans le sexe féminin et beaucoup plus fréquemment qu'on ne le croit.*

Le maximum de fréquence tombe dans les vingt premières années de la vie, et la puberté amène assez facilement l'éclosion de la diathèse. L'épistaxis est le symptôme le plus commun chez la femme ; il est cependant plus rare que chez l'homme. Cette épistaxis peut revenir d'une façon périodique et disparaître parfois avec l'établissement des règles. Cohen a même rapporté le cas d'une malade qui, pendant deux ans, eut des épistaxis ; elle passa toute cette période avec un tamponnement presque permanent des fosses nasales, et chose curieuse, elle avait des épistaxis et des métrorragies sitôt qu'on détamponnait ses narines. Les ecchymoses faciles, les hématomes, les hémorragies externes abondantes pour les moindres traumatismes ou pour l'avulsion d'une dent sont des symptômes fréquents. Les hémorragies du tube digestif (saignement des gencives, hématémèses, melœna) sont plus rares. Ont peut observer des hématuries typiques, des arthropathies hémophiliques. Mais il est un fait intéressant à noter, c'est que *la femme plus résistante aux hémorragies, succombe plus rarement que l'homme aux manifestations de l'hémophilie.*

Examinant ensuite avec soin les observations des « conducteurs » c'est-à-dire de ces femmes qui, réputées bien portantes, ont transmis la diathèse de leurs ascendants à leur progéniture mâle; R. de Bovis arrive à conclure que la plupart de ces femmes avaient une tendance à être menstruées de bonne heure, quoique cette précocité soit encore assez rare, ou présentaient des menstrues surabondantes. Chez les grandes hémophiles, les règles ou leur établissement sont l'occasion de pertes énormes, et quelquefois on note des ménorrhagies au moment de la ménopause. L'avortement offre une certaine fréquence chez les hémophiles, et on peut même admettre l'existence d'une hémophilie féminine à tendance abortive, des hémorragies du chorion ou du placenta étant la cause de fausses couches multiples.

Pendant la grossesse, les épistaxis peuvent persister, les règles exceptionnellement. La grossesse est une période relativement favorable pour les hémophiles. Il n'en est pas de même pour l'accouchement. Le grand danger est alors la métrorragie.

Ce sont surtout les hémorragies précoces, celles qui accompagnent ou suivent de près la délivrance, qui sont les plus communes, et, à ce propos, l'auteur signale l'extraordinaire résistance des parturientes qui supportent parfois des pertes de sang considérables.

A côté de cette hémophilie bien caractérisée, Kolster a montré qu'il existait des *hémophilies rudimentaires*, que R. de Bovis proposerait d'appeler, suivant les circonstances, *hémophilies frustes ou locales*, et l'auteur démontre que l'on doit penser à ces formes cliniques de l'hémophilie quand on note comme antécédents : *l'abondance habituelle des menstrues*, *les fausses couches antérieures ou à répétition*, *l'existence d'hémorragies diverses, graves ou légères, chez la malade elle-même ou chez d'autres membres de sa famille, enfin lorsqu'à l'examen on ne trouve aucune lésion anatomique*, *susceptible d'expliquer l'hémorragie.*

L'auteur montre encore que bien des cas de « métrite des vierges » sans altérations histologiques, de sclérose utérine ne sont en réalité que de l'hémophilie fruste ou locale.

La ménopause peut encore réveiller la diathèse hémorragique.

D'ailleurs, l'utérus n'est pas le seul organe dans lequel l'hémophilie puisse apparaître d'une manière locale ou accidentelle. Le même phénomène peut s'observer du côté du rein et Sénator en a rapporté un cas absolument typique, du côté des conjonctives, du côté de la glande mammaire.

Quoiqu'il en soit, il semble bien que l'appareil génital de la femme joue un rôle dans l'évolution de l'hémophilie. La puberté, la ménopause semblent exalter la diathèse, et cependant la femme hémophile a rarement des hémorragies graves. *Dans ces conditions, l'auteur se demande s'il ne faut pas admettre la théorie de la pléthore ou de l'hydrémie dans l'hémophilie, car on pourrait admettre dès lors que, chez la femme, les pertes menstruelles jouent un rôle dérivatif, fonctionnent comme une soupape de sûreté et préviennent des accidents plus graves. On a vu en effet des saignées arrêter des hémorragies.* (R. de Bovis).

En 1908, *Morawitz et Lossèn* (1) ont cherché à élucider la pathogénie de l'hémophilie. Après avoir montré quelles théories pathogéniques avaient été déjà émises, les auteurs rapportent l'observation d'un hémophile de la famille Mampel, qu'ils ont étudié

(1) Morawitz et Lossen. Uber Hamophilie, *Deutschen Archiv. für Klinische Medizin.* Bd 94. 15 septembre 1908.

très longuement. L'examen du sang n'a donné aucun résultat quant à la morphologie et au nombre de ses éléments figurés. Il n'y avait pas de leucopénie.

Morawitz et Lossen ont ensuite procédé à des recherches chimiques, mais auparavant, après avoir retiré 18 centimètres cubes de sang, par ponction de la veine du coude, ils étudièrent la coagulation selon la méthode de Morawitz et Bierich (1), qui consiste à répartir le sang dans des capsules et les mettre dans une chambre humide dont la température est de 20° à 22° c. La coagulation étant faite (elle dure normalement de 15 à 20 minutes par ce procédé) le niveau du liquide ne change plus quand on incline la capsule à droite ou à gauche. Dans une première capsule, ils mirent 2 centimètres cubes de sang pur, dans une seconde 2 centimètres cubes de sang + 1 centimètre cube de chlorure de calcium à 1 pour 100, pour voir si l'ion calcium, nécessaire à la formation de la fibrine, n'était pas en quantité insuffisante ; dans une troisième capsule, ils mirent 2 centimètres cubes de sang + 15 centimètres cubes d'extrait de tissu de rein humain, très riche en thrombokinase, d'après Morawitz, pour voir s'il n'y avait pas une quantité insuffisante de thrombokinase. Enfin, dans une quatrième capsule, ils mirent 2 centimètres cubes de sang + 25 centimètres cubes d'une solution d'hirudine à 0.4 0/00, la sangsue contenant une substance qui peut être considérée comme l'anticorps du fibrinferment. En sachant qu'une quantité d'hirudine donnée rend inactive une certaine quantité de fibrinferment (et dans le cas présent les 25 centimètres cubes étaient suffisants pour retarder la coagulation des 2 cmc. de sang de 15 minutes à environ 1 heure), on peut arriver à connaître approximativement la quantité de fibrinferment.

On peut ainsi être fixé sur les quantités respectives de calcium,

(1) Morawitz et Bierich. *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakologie*. Bd. 56.

de thrombokinase et de fibrinferment contenues dans le sang des hémophiles.

Voici quelles furent les résultats de ces expériences : le sang normal coagulait en 20 minutes, les premières traces de coagulation s'étant montrées au bout de 6 minutes : le sang de l'hémophile commençait à coaguler au bout d'une heure 1/4 et la coagulation était complète au bout de 2 heures. La cause du retard ne semblait pas être une absence de sel de chaux, puisque dans la seconde capsule, le sang ne coagulait pas plus vite que dans la première. Mais dans la troisième capsule, où l'on avait ajouté de la thrombokinase, la coagulation commençait déjà après une minute. Les résultats, donnés par la quatrième capsule, prouvaient que le ferment était en quantité suffisante. Donc le thrombogène et les sels de chaux, servant à la formation du ferment sont en quantité normale. *Seule la thrombokinase est en moindre quantité.*

Le caillot était normal et se rétracta bien. La fibrinolyse du caillot n'était pas exagérée, puisque le caillot était encore présent le lendemain.

Les auteurs se sont ensuite proposé de rechercher s'il y avait des substances anticoagulantes dans le sang des hémophiles. Ils rappellent que dans le sang normal, existe une substance anticoagulante : l'antithrombine, dont la quantité est minime.

Ils comparent ensuite le sérum d'un hémophile avec le sérum d'un homme normal. Ils voient que le sérum de l'hémophile est plus actif sur les solutions de fibrinogène que le sérum normal : *Donc les substances anticoagulantes sont en moindre quantité dans le sérum hémophile que dans le sérum normal.* D'autre part le sérum normal empêche la coagulation d'une solution de fibrinogène par le sang hémophilique. C'est encore la preuve que le sérum d'un sang normal contient plus de substance anticoagulante que le sérum d'un hémophile.

C'est une sorte de défense de l'organisme, qui veut qu'un sang hémophilique, difficile à arrêter, contienne cependant à peine de substance anticoagulante, dont une grande quantité rendrait l'hémostase encore plus difficile.

Les auteurs recherchèrent ensuite s'il n'y avait pas une fragilité particulière des vaisseaux. Ils se sont servis d'une ventouse de 4 centimètres de diamètre. Un manomètre permettait de juger la pression. Quand la pression et le temps étaient jugés suffisants, on faisait tomber la ventouse et on recherchait les petites hémorragies sur un hémophile et sur un individu témoin soumis aux mêmes manœuvres. Les auteurs sentent la difficulté de conclure, car leurs résultats ont été très variables.

En somme, Morawitz et Lossen croient que l'hémophilie est due à une dégénérescence chimique, fermentative, héréditaire du protoplasma des éléments figurés du sang et peut-être aussi des cellules de tout l'organisme. La quantité des substances anticoagulantes est nettement diminuée chez les hémophiles.

P. Nolf (1), dans un travail paru récemment, a proposé une théorie de l'hémophilie, basée sur sa conception de la coagulation. On sait que, pour Nolf, « le plasma circulant réalise, au point de vue de la coagulation, un équilibre très instable de quatre colloïdes, dont trois : le fibrinogène, le thrombogène, la thrombozyme ont une tendance à se précipiter mutuellement, tandis que la quatrième, l'antithrombine, s'oppose à cette insolubilisation.

Dans le plasma circulant, c'est l'antithrombine qui l'emporte ; dans le sang qui se coagule, c'est la tendance opposée. Le contact avec les corps étrangers, tant inorganiques qu'organiques, et notamment les lèvres de la plaie, favorisent, dans une très forte mesure, la tendance à la coagulation ».

(1) Nolf. La nature et le traitement de l'hémophilie. *Le Scalpel et Liège médical*, n° 6 et 7, 9 et 16 août 1908.

Nolf rappelle d'abord que le sang est normal, en tant que morphologie et propriétés chimiques et physiques, sauf cependant en ce qui concerne la coagulation qui se fait avec un retard appréciable. Il recherche ensuite si le sérum des hémophiles contient une substance anticoagulante, ce qui lui paraît de prime abord en désaccord avec ce que l'on sait de la physiologie du sang. Il fait remarquer en effet que lorsqu'on fait coaguler un plasma de peptone, c'est-à-dire le plasma de chiens auxquels on a fait une injection intra-veineuse brusque de peptone, lorsque, en d'autres mots, les influences coagulantes prennent en lui la prépondérance sur les influences anticoagulantes, toute propriété anticoagulante disparaît. Le serum issu d'un tel milieu n'est plus anticoagulant comme l'était le plasma. Il est coagulant » (Nolf). Nolf va donc se servir du plasma et non du sérum des hémophiles pour voir si leur sang contient des substances anticoagulantes.

Il examine trois malades qui présentent tous un *retard de coagulation et une coagulation plasmatique* Voici le résumé de leurs observations :

1er Cas. —Du. Joseph 11 ans. Pas d'antécédents héréditaires, sauf de la tuberculose dans la lignée paternelle. A 7 ans, hémorragies fréquentes et persistantes par les lèvres et les gencives. Une plaie au pied, faite à cette époque, saigna pendant quinze jours. N'a pas pu être observé longtemps. Depuis sa sortie de l'hôpital, aurait encore présenté, à différentes reprises, des hématomes assez abondants.

Coagulation très lente du sang pris à la veine. On recueille 10 cc. de sang qui sont d'abord refroidis à 0°, puis soumis à l'action de la force centrifuge pendant environ une heure. On décante alors un plasma complètement fluide, dont un échantillon se solidifie, 3 heures 1/2 à 4 heures 1/2 après, en un caillot mou, qui se complète ultérieurement et qui est ferme 7 h. après. Le reste du plasma est réparti entre plusieurs tubes et on ajoute soit du sérum humain du jour même, soit de l'extrait de rate de chien. Les mélanges sont conservés à la température ordinaire.

Plasma 1 cc. + 0,1 cc. d'extrait de rate, caillot ferme 6 minutes après.
« 1 cc. + 0,05 cc. « « « « « 9 minutes après.
Plasma 1 cc. + 1 cc. de sérum frais, caillot mou 6 minutes après, caillot ferme 15 minutes après.
« 1 cc. + 0,5 de sérum frais, caillot mou 8 minutes après, caillot ferme 17 minutes après.
« 1 cc. + 0,1 de sérum frais, voile fibrineux 12 minutes après, caillot ferme 29 minutes après.
« 1 cc. + 0,05 de sérum frais, voile fibrineux 17 minutes après, caillot ferme 34 minutes après.

2e *Cas.* — Deg. Jules, 13 ans. Tuberculose paternelle. Fièvre typhoïde à 3 ans. Depuis lors tendance aux hémorragies opiniâtres : épistaxis, ecchymoses, hématuries, hémarthroses à l'occasion des traumatismes les plus insignifiants.

On lui prélève par aspiration quelques cmc. de sang pur à une veine du pli du coude, puis quelques cmc. dans une seringue préalablement munie d'un peu d'oxalate sodique à 1,5 0/0 de façon à ce que le sang contienne environ 1,5 0/00 de ce sel. Une partie du sang pur est mis à centrifuger en compagnie du sang oxalaté.

Le sang pur est encore fluide 1 heure 18 minutes après sa prise et coagulé 2 heures 18 minutes après. 1 cc. du plasma provenant du sang pur est encore liquide 50 minutes après, on lui ajoute alors 0,05 cmc. de sérum humain du jour même. Dix minutes après, il se produit un voile, 25 minutes après, un caillot mou et 1 heure 10 après, un caillot ferme.

3e *Cas.* — Deg. François 12 ans. Frère du précédent.

Fièvre typhoïde à 8 ans. Depuis plusieurs années, hémorragies fréquentes, épistaxis, ecchymoses, hémarthroses, peut-être une hémorragie méningée.

On prélève quelques cmc. de sang pur, puis quelques cmc. de sang oxalaté à 1,5 0/00. Le sang est complètement fluide après deux heures et donne un caillot mou après 4 heures.

Le plasma pur est divisé en 3 fractions.

1 cc. plasma pur a donné un voile 3 heures 10' après.

1 cc. plasma pur + 0,05 cc. sérum humain, voile 25 minutes après, caillot mou 1 heure 5 minutes après.
1 cc. plasma pur + 0,05 cc. extrait de rate de chien, caillot ferme 6 minutes après.

Le plasma oxalaté de ces deux malades a servi à rechercher s'il y avait des substances anticoagulantes dans le sang des hémophiles, suivant le procédé très sensible indiqué par Morawitz. Il consiste à additionner à du plasma oxalaté à 1,5 0 00, (ce qui était le cas pour les plasmas des observations II et III) du sérum frais auquel on ajoute aussi de l'oxalate sodique jusqu'à concurrence de 1,5 0 00. On note les temps de coagulation et on les compare à ceux obtenus en ajoutant du sérum frais oxalaté à 1,5 0 00 à une solution oxalatée de fibrinogène pur. Si le plasma examiné contient une substance anticoagulante, même en petite quantité, il se coagule moins vite que la solution de fibrinogène. Morawitz a pu, par ce procédé, déceler de faibles quantités d'une substance anticoagulante dans le plasma du chien normal. Les plasmas des hémophiles (II et III) ont mis plus de temps à se solidifier que le fibrinogène pur, mais pas plus que deux plasmas oxalatés prélevés à deux autres malades atteints, l'un de sclérose du myocarde, l'autre d'hystérie.

De toutes ces recherches, Nolf tire les conclusions suivantes. Par centrifugation, on sépare facilement plasma et globules chez les hémophiles, dont le sang se comporte, à cet égard, comme celui des vertébrés à globules rouges nucléés (poissons, amphibiens, reptiles, oiseaux), *la coagulation du plasma est tardive* et se fait par productions successives de membranes fibrineuses peu consistantes, *le caillot restant, dans certains cas, mou après achèvement*. Le sérum frais accélère cette coagulation spontanée, tout en lui conservant son caractère d'évoluer par coagulations successives en voile, quand la dose de sérum ajouté n'est pas forte (1/20e ou 1/10e du volume total). Au contraire, l'extrait de rate de chien donne, aux mêmes doses, un caillot bien compact qui se forme très rapidement. « *Le plasma du sang d'hémophili-*

que est donc relativement peu sensible à l'action coagulante du sérum frais humain, il est très sensible à l'action coagulante de l'extrait de rate. Par ces deux caractères, il accentue sa ressemblance avec le plasma des vertébrés à hématies nucléés. La recherche dans le sang d'hémophiles, d'une substance anticoagulante particulièrement abondante ou active, a donné un résultat négatif.

Nolf pense qu'il y a simplement, dans l'hémophilie, une *rupture d'équilibre entre les quatre colloïdes du plasma* : fibrinogène, thrombogène, thrombozyme et antithrombine, car, dit-il, on peut préparer une infinité de mélanges qui, tous, contiennent les quatre colloïdes et qui présentent toutes les tendances possibles à la coagulation, depuis la solidification instantanée jusqu'à l'incoagulabi ité absolue. Le plasma hémophilique se place en un point de cette chaîne. *Or le déséquilibre ne provenant pas de l'excès du facteur anticoaculant on peut supposer qu'il est dû au défaut (en quantité) d'un ou plusieurs facteurs qui agissent en sens inverse.*

L'antithrombine est le facteur anticoagulant. Les trois autres sont les producteurs de fibrine : deux sont d'origine hépatique (le fibrinogène et le thrombogène), un (la thrombozyme), est sécrété par les leucocytes et la paroi vasculaire. Nolf fait remarquer que la paroi vasculaire des hémophiles ne semble pas normale, car l'hémorragie débute à propos de rien et s'arrête difficilement. Elle commence en effet à la suite du plus léger traumatisme.

Chez un individu sain, il faut un traumatisme bien caractérisé pour amener une déchirure vasculaire, des tiraillements modérés déterminant simplement un allongement du vaisseau qui, grâce à son élasticité, ne se rompt pas. Chez le vieillard, où l'élasticité disparaît, les ecchymoses sont fréquentes, mais petites, à cause de la rapide coagulation du sang épanché. Il y aurait donc, chez les

hémophiles, une friabilité des vaisseaux, une *altération de la paroi vasculaire.*

L'auteur a d'ailleurs démontré par l'expérimentation sur l'animal, que les endothélia vasculaires sécrètent la thrombozyme tout comme les leucocytes. Or les leucocytes étant des centres de formation de la fibrine qui leur constitue rapidement une atmosphère péri-leucocytaire, il est probable qu'il en est de même des cellules endothéliales. Celles-ci, dès qu'elles sont irritées par un traumatisme, déversent autour d'elles leur réserve de substance coagulante, d'où la coagulation pour ainsi dire instantanée du sang qui les baigne et l'adhérence du caillot aux parois du vaisseau. L'auteur, pour employer une image familière, compare le caillot au bouchon cacheté sur le goulot de la bouteille et faisant corps avec elle.

Chez l'hémophile, l'hémorragie s'arrête difficilement et Nolf rapporte à ce sujet une observation intéressante : un petit garçon de 7 ans, hémophilique familial, avait une hémorragie tenace consécutive à une avulsion dentaire. Tous les hémostatiques furent essayés sans résultat. On amena l'enfant à Nolf qui mit, sur la plaie, un petit tampon d'ouate imbibé d'extrait de rate. L'hémorragie s'arrêta. Une demi-heure après, le tampon fut enlevé. Un caillot bien ferme s'était formé. L'hémorragie recommença après douze heures. Le même moyen fut employé à nouveau. Nouvel arrêt de 24 heures. Deuxième récidive. Troisième tamponnement et arrêt définitif.

L'auteur a pu examiner comment l'hémorragie récidivait. Le caillot ferme restait bien en place, bien compact, bien imperméable, mais *le sang suintait entre le caillot et la muqueuse* et ce fait montre la grande importance de *la non-adhérence du caillot aux tissus* dans l'hémophilie. Au lieu du bouchon cacheté, dit Nolf, ce n'était guère beaucoup plus qu'un cornet de papier

huilé sur une bouteille. Il recommande donc *l'application d'extrait de rate fraichement préparé sur les plaies des hémophiles* et il cherche à interpréter la façon dont agissent les injections de sérums humain ou animaux. Pour lui, le sérum n'apporte pas au sang un élément qui lui manque et qui est indispensable à la coagulation, puisque le sérum, ne corrigeant pas in vitro le vice sanguin chez certains hémophiles familiaux, agit cependant en injections intra-veineuses. C'est que *le sérum agit d'une manière indirecte*. Nolf fait remarquer que la peptone injectée lentement, les toxines, les venins, les extraits d'organes, les sérums étrangers et toutes les albumines étrangères au milieu sanguin normal activent la coagulation du sang. Le sérum de l'animal en expérience lui-même (mais non son sang complet) peut avoir cette propriété. A la suite de l'injection de ces substances, « il y a réaction intense, parfois violente, de l'appareil qui règle la constitution des humeurs (leucocytes, paroi vasculaire, foie, c'est-à-dire précisément du côté des organes producteurs des colloïdes primordiaux de la coagulation (Nolf). *C'est un coup de fouet puissant appliqué aux organes spécifiques et insuffisants* ». Dans ces conditions, puisque l'on n'apporte plus de la thrombine au sang, il n'est plus nécessaire que le sérum soit frais. *Le sérum vieilli agirait de même.* C'est d'ailleurs ce qui se passe en pratique, le sérum antidiphtérique, que l'on emploie fréquemment, n'étant jamais nouvellement préparé. Nolf pense même que d'autres substances : la gélatine stérile, la peptone stérile (en injections sous-cutanées) pourraient peut-être rendre les mêmes services.

Donc, pour Nolf, *l'hémophilie consiste essentiellement en une insuffisance de l'appareil producteur de thrombozyme (leucocytes et endothélia vasculaires), et cette insuffisance de production d'un des facteurs de la coagulation crée le déséquilibre entre les quatre colloïdes contenus dans le plasma et nécessaires à la coagulation. La lésion, portant sur les endothélia vasculaires et sur les leucocytes, explique*

pourquoi l'hémorragie se fait facilement, les vaisseaux étant lésés, et pourquoi elle s'arrête si difficilement, le caillot étant long à se former et n'adhérant pas aux lèvres de la plaie.

En somme, les divers auteurs, qui ont consacré des travaux originaux à l'hémophilie (Sahli, P. Em. Weil, Morawitz, Nolf), sont d'accord pour attribuer l'affection à des anomalies et au retard de coagulation.

Ces lésions sanguines sont constantes, si on se donne la peine d'examiner le sang en le recueillant, non au doigt et au niveau des tissus, mais dans la veine. Elles se laissent corriger par les injections de sérum humain ou animal, en même temps que disparaissent les hémorragies. Si les auteurs diffèrent dans l'explication du mécanisme qui produit la lésion, la chose n'a rien de surprenant, puisqu'on n'est point non plus d'accord sur le mécanisme de la coagulation normale du sang. On peut dire cependant que l'interprétation des faits est assez congruente dans l'ensemble.

En faveur de la théorie sanguine, nous apportons deux nouveaux ordres de preuves : d'une part, l'existence d'une hémophilie chez les animaux, qui se présente sous un aspect clinique rappelant celle des hommes et dont le substratum est également une lésion sanguine (incoagulabilité du sang) ; d'autre part, la reproduction expérimentale du syndrôme hémorragipare hémophilique, par la création, chez l'animal, de l'anomalie sanguine (l'incoagulabilité du sang). Nous avons même pu créer une forme nouvelle d'hémophilie : c'est l'hémophilie locale qu'on peut réaliser chez l'homme par l'application de sangsues.

Les deux chapitres suivants sont consacrés à l'exposé de ces recherches.

CHAPITRE IV

HÉMOPHILIE COMPARÉE

L'hémophilie existe chez les animaux, mais, comme le faisait remarquer Bissauge (1) « l'hémophilie n'a pas été l'objet de relations spéciales en médecine vétérinaire ; les traités classiques en parlent à peine pour signaler son existence et les publications sont presque muettes à son égard ».

Friedberger et Frœhner (2), dans leur « Pathologie et thérapeutique des animaux domestiques », traduit en français par MM. Cadiot et Ries (Paris 1892), indiquent que l'hémophilie se témoigne chez les animaux par des hémorragies interminables à la suite de plaies superficielles de la peau, de plaies de castration (cas de Siedamgrotsky (3) et observation de Friedberger et Frœhner), d'application de sétons ou de trochisques (cas de Kœhne (4), de Dickerhoff (5). et les auteurs écrivent qu'en vétérinaire, la maladie est rencontrée presque exclusivement chez le cheval.

Les cas relatés depuis 1892, prouvent qu'en réalité, le cheval n'est pas le seul animal qui puisse être hémophile. Ces cas sont épars dans la littérature vétérinaire, et nous tenons à remercier ici M. le Professeur Cadiot, qui a bien voulu nous aider dans nos recherches bibliographiques.

(1) Bissauge. L'hémophilie chez les animaux. Pathogénie. Traitement. *Revue de pathologie comparée*. Mars 1909.

(2) Friedberger et Froehner. — Lehrbuch der speciellen pathologie und therapie der Hausthiere. *Stuttgard*, 1892.

(3) Siedamgrotsky. — *Sæchs. Jahresber.* 1878.

(4) Kœhne. — *Magazin*. 1862.

(5) Dickerhoff. — *Spec. pathol.* 1886.

Bæchstadt (1) en 1898, puis Otto (2) en 1904, ont rapporté des observations d'hémophilie incontestable. Dans le cas d'Otto, en particulier, il s'agissait d'un vieux chien auquel on avait arraché une molaire tout à fait cariée. L'hémorragie peu intense qui s'ensuivit, ne put cependant être arrêtée, malgré tous les moyens mis en œuvre, et l'animal mourut douze heures après l'opération.

En 1904, Zschokke (3) a publié une observation d'hémophilie chez une jument âgée de 9 ans, bien portante jusqu'alors, et qui fut prise brusquement d'hémorragies au niveau du cou, de la poitrine, de la croupe, et des membres. En même temps se fit, par les naseaux, une hémorragie si abondante que la station debout devint impossible. L'anémie était très prononcée, le pouls faible. Après quatre jours de repos, il se fit, au niveau de l'ischion, un hématome avec vaste décollement ; la ponction donna du sang liquide. Cinq jours après, nouvel hématome à la partie supérieure du biceps fémoral. Zschokke préleva du sang à la jugulaire. La coagulation se fit en 4 heures, au lieu de 10 à 15 minutes, temps normal chez le cheval. Le taux d'hémoglobine était normal. L'ensemencement ne donna aucun résultat, de même que l'injection intrapéritonéale, à un lapin, de 2 centimètres cubes de sang. L'auteur traita le malade par l'acide phosphorique à la dose de 30 grammes par jour, et la guérison fut obtenue.

Spæth (4) a observé un cas d'hémophilie chez une vache. L'animal saignait sans causes apparentes. Les hémorragies étaient difficiles à arrêter. L'auteur appelé pour des épistaxis rebelles,

(1) Bæchstadt. — Un cas d'hémophilie. *Zeitung für Veterinærkunde X. Jahrg. N° 11. 1898.*

(2) Otto. — Hémophilie chez le chien. *Sæchs Veterinærbericht. 1904.*

(3) Zschokke. — Hémophilie chez le cheval. *Oesterr Monatsschr. 1904.*

(4) Spæth. — Hémophilie chez une vache. *Mittheil. d. V. bad. Thierarzte* 1905.

trouva la patiente couchée à terre, le sang s'écoulant des deux naseaux. Tous les moyens mis en œuvre pour arrêter l'hémorragie restèrent sans résultats. L'animal fut abattu et. à l'autopsie, on ne trouva pas de lésions expliquant les hémorragies.

Stahn (1) a publié aussi l'observation d'une vache chez laquelle l'hémorragie apparut après la parturition, sans qu'une lésion des organes génitaux put expliquer cet accident.

Le cas d'hémophilie rapporté par Duclos, Coupry et Marcille (2) concernait un cheval de trait, âgé de trois ans, châtré par le procédé des casseaux à testicules couverts. Quarante jours après la castration, le cheval tombe boiteux et du sang s'écoule goutte à goutte de la plaie de castration où se voit un gros bourgeon du volume d'une pomme. Une désinfection énergique de la région n'empêche pas l'hémorragie de continuer et un gros œdème de se former. C'est alors que le cheval est couché et on pratique l'ablation de son champignon ; l'hémorragie continue et devient inquiétante au point que l'on soupçonne une hémorragie interne ; la mort survient en effet dans la journée avec des symptômes très nets de péritonite et d'hémorragie interne. A l'autopsie, on trouve un épanchement sanguin de 10 à 15 litres dans la cavité péritonéale ; les vaisseaux sont vides, les organes décolorés, exsangues. Du côté des plaies opératoires, aucun vaisseau important n'avait été sectionné, les cordons testiculaires étaient solidement ligaturés au catgut ; les auteurs pensent qu'il s'agissait donc d'une hémorragie en nappe, par hémophilie, avec reflux du sang vers l'anneau inguinal et extravasation dans le péritoine.

(1) Stahn. — Un cas de maladie du sang (hémophilie). *Zeitschrift für Veterinærkunde*, 1906.

(2) Duclos, Coupry et Marcille. — Un cas d'hémophilie constaté après la castration. *Soc. des sc. vétérinaires de Lyon*. 16 mai 1908.

Darrou (1) a rapporté récemment un cas d'hémophilie qu'il avait observé, en 1904, sur un cheval de race fine. Trois mois après sa mise en observation, l'animal reçut un traumatisme de l'avant-bras qui guérit parfaitement, puis, huit jours après, au niveau de la cicatrice, on vit sourdre un mince filet de sang, dont l'écoulement se fit, jusqu'au soir, sans interruption. Le lendemain, apparaissait une épistaxis qui alla en progressant et, deux jours après, l'animal mourait sans que l'auscultation du cœur ait rien révélé d'anormal, si ce n'est quelques intermittences et une tonalité un peu sèche et métallique des pulsations cardiaques. Tous les traitements avaient été employés sans résultat. A l'autopsie, l'auteur trouva, au niveau de la région traumatisée, des fendillures du derme ; le tissu conjonctif, les muscles étaient infiltrés de sang. Il y avait dix litres de sang dans la cavité péritonéale. Sur toutes les séreuses, sur le péritoine surtout, il y avait de nombreuses suffusions sanguines très larges et confluentes. Enfin le tronc cœliaque présentait des lésions très nettes de l'endartère qui apparaissait dépolie, raboteuse, et présentait par places de petites érosions irrégulières.

L'auteur a essayé d'interroger l'éleveur, quant aux ascendants de l'animal mais il n'a pu obtenir aucun renseignement.

A côté de ces cas, dans lesquels il nous paraît bien s'être agi d'hémophilie vraie, il existe, en médecine vétérinaire comme en médecine humaine des états hémophiliques *plus ou moins nets.*

En 1904, Villemin (2), vétérinaire à Bains-les-Bains (Vosges), a rapporté un cas d'hémophilie chez le chien.

Ce cas a été considéré par les auteurs (3), comme un des rares

(1) Darrou. — L'hémophilie chez les animaux. Discussion. *Revue de Pathologie comparée.* Mars 1909.

(2) Villemin. Hémophilie chez le chien. *Journal de Médecine vétérinaire de Lyon* 1904.

(3) Carrière. Hémophilie. *Rapport au Congrès de Médecine de Paris*, 1907.

cas à peu près incontestables d'hémophilie chez les animaux. Or voici le résumé de cette observation : Un chien griffon, âgé de 4 ans, a l'habitude de mordre la porte en sapin du chenil, couverte d'esquilles. Le piqueur constate un jour que le sol du chenil et l'avant-train du chien sont couverts de sang. Effrayé à cette vue, il examine le chien et constate une hémorragie intermittente, provenant de la face interne de la lèvre supérieure du côté droit. Pendant deux jours, cette hémorragie persiste d'une manière intermittente, tantôt très abondante, tantôt modérée, se montrant surtout quand le chien absorbe des boissons.

Villemin voit l'animal et trouve, à la face interne de la lèvre, une petite plaie noirâtre de la grosseur d'une piqûre d'aiguille. Cette plaie se trouvait au niveau de l'artère coronaire supérieure. Pendant l'examen, une nouvelle hémorragie se produisit : un mince filet de sang artériel, lancé par jets synchrones aux pulsations de l'artère coronaire, arrosa en peu de temps le parquet. Si l'on comprimait l'artère de chaque côté de la plaie, l'hémorragie s'arrêtait, pour reprendre dès que la compression cessait. Etant donnée l'hémorragie abondante et sa durée, comparativement à la plaie artérielle, l'auteur diagnostiqua l'hémophilie. La ligature de l'artère coronaire supérieure, de chaque côté de la piqûre, l'administration d'ergotine firent cesser l'hémorragie, et le chien fut revu, quelque temps après, complètement guéri.

Nous ne croyons pas que dans ce cas, il se soit agi d'hémophilie. Il en est de même dans les cas suivants qui ont été publiés.

Dans le cas de Freytag (1), il s'agit d'une vache, qui tombe malade subitement, et présente des symptômes dyspnéïques, de la fièvre et un abattement général, L'animal meurt et, à l'autopsie, on trouve de nombreuses taches hémorrhagiques dans tous les

(1) Freytag. — Diathèse hémorragique chez une vache. *Jahresbèricht*, 1894.

organes. L'intestin est de couleur rouge sombre et la séreuse viscérale baigne dans le sang. On note les mêmes particularités pour le péricarde et l'endocarde. Quelques muscles sont colorés en noir par le sang, tandis que les autres conservent leur aspect normal.

Dans le cas de Liénaux (1), un chien présente, sous la peau de la membrane interdigitée, des petites tumeurs ovoïdes de la grosseur d'un pois à celle d'une noisette, atteignant le maximum de leur développement en quelques heures, devenant alors fluctuantes, et s'ouvrant en laissant sourdre un sang caillebotté.

Nous devons à l'obligeance d'un de nos amis, Naudin, vétérinaire à Orléans, une observation d'état hémophilique.

Cheval hongre, 15 ans, sous poil blanc, porteur d'énormes mélanomes au pourtour de l'anus. Pas d'antécédents pathologiques connus.

Le 18 août 1906, après une journée de travail par une température élevée, l'animal est pris d'un saignement de nez par la narine droite. Un sang noirâtre s'écoule goutte à goutte par cette narine. L'animal a le facies inquiet et refuse de manger ; de temps en temps, il boit quelques gorgées d'eau ; la défécation et l'émission d'urines se font normalement. La température est 38° 3, les pulsations sont au nombre de 45, le pouls est un peu mou, il y a 15 mouvements respiratoires par minute. Rien d'anormal à l'auscultation. Les muqueuses ont une coloration normale. Le traitement consiste en injections sous-cutanées d'ergotine, en affusions froides sur le chanfrein et en ingestion de tanin.

Le 21 août, l'état est lamentable: L'animal refuse tout aliment, même liquide ; le décubitus est permanent, les flancs sont levrettés, la défécation est suspendue. L'hémorragie continue et se fait maintenant par les deux narines. Une écume abondante souille les lèvres, qui exécutent constamment des mouvements de succion ; la respiration est haletante, et se fait avec tirage ; le pouls est petit, filant, rapide, incomptable ; le cœur est affolé, ses bruits ont un timbre métallique,

(1) Liénaux. — Diathèse hémorragique chez le chien. *Annales de médecine vétérinaire*, 1901.

mais il n'y a pas de souffle. La température rectale est de 40°. La région gutturale est œdématiée. La trachéotomie est refusée. La mort survient le 23 août.

A l'autopsie, on trouve une mélanose généralisée, (jusque dans le myocarde et l endocarde), des lésions asphyxiques, de la congestion des poumons, des infiltrations sanguines des séreuses et de la graisse péricardique. Le larynx et la trachée sont remplis d'une mousse rosée, le larynx est englobé et comprimé par d'énormes caillots qui remplissent le naso-pharynx.

Sur une étendue de 6 à 7 centimètres, la muqueuse de l'arrière-fond des cavités nasales est très épaissie et convertie en un magma rougeâtre, analogue à la boue splénique. Le reste des cavités nasales et les sinus sont sains.

L'hémophilie existe donc incontestablement chez les animaux, mais à côté de l'hémophilie vraie, il y a des états hémophiliques.

Elle se rencontre aussi bien chez les bovins que chez le cheval ou le chien.

Elle est rare, mais nous devons dire aussi que, jusqu'alors, elle a été peu recherchée, et que, sauf dans le cas de Zschokke, on a rarement étudié la coagulation du sang chez les animaux présentant des hémorragies. *Quand on a pratiqué cet examen, on a trouvé un retard de la coagulation.*

L'influence de l'hérédité n'a pas été envisagée et il serait à souhaiter que cette étude soit entreprise dans les pays d'élevage.

L'hémophilie se rencontre chez les femelles, mais plus rarement que chez les mâles. Peut-être cependant des hémorragies de la parturition, dont la cause échappe complètement, mériteraient-elles d'attirer l'attention.

Il semble aussi que l'hémophilie puisse se manifester dans le jeune âge, et Bissauge se demande si certains cas d'hémorragie du cordon ombilical, chez le veau, ne relèvent pas de l'hémophilie.

L'hémophilie des animaux peut être considérée, en somme comme absolument comparable à celle de l'homme, mais sa rareté rend son étude difficile.

Nous n'avons pu malheureusement, étant donné la rareté de cette maladie, nous procurer d'animaux hémophiles, et nous avons dû, pour la partie expérimentale de ce travail, créer la lésion sanguine de l'hémophilie ; l'incoagulabilité du sang, que l'on rencontre, d'une façon absolue, chez l'homme aussi bien que chez l'animal et cette lésion nous a permis de reproduire les phénomènes cliniques de l'hémophilie.

Ce qu'il faudrait avant tout, c'est entreprendre l'étude de la coagulation du sang, chez les animaux présentant des hémorragies persistantes, sans causes appréciables, et nous ne doutons pas que, dans ces conditions, on puisse arriver à se rendre compte que l'hémophilie est plus fréquente, chez les animaux, qu'on ne l'a pensé jusqu'alors. Et nous sommes convaincu, d'autre part, que cette étude entreprise systématiquement, permettra, avec l'aide de recherches expérimentales sur ces malades d'élucider l'étiologie et la pathogénie de cette curieuse affection, qu'est l'hémophilie.

CHAPITRE V

HÉMOPHILIE EXPÉRIMENTALE

Nos recherches sur l'hémophilie expérimentale ont été entreprises d'une part chez l'homme, d'autre part chez les animaux.

1° Chez l'homme (1)

On admet, d'une façon générale, que les ventouses scarifiées remplacent avantageusement les sangsues comme mode de saignée locale. Nos travaux sur l'hémophilie expérimentale nous ayant fait reprendre l'étude physiologique des sangsues chez l'animal, nous avons été amené à rechercher leur action en clinique humaine. Il est curieux de signaler que, tandis que les physiologistes ont consacré tant de travaux à ce sujet sur l'animal, personne ne s'en était occupé chez l'homme. Or nos résultats nous ont montré qu'il n'y a aucun rapport à établir entre la saignée locale, causée par les ventouses scarifiées et celle que déterminent les sangsues, dont l'importance est celle d'une véritable saignée générale.

Les sangsues causent en effet une véritable hémophilie locale.

Il est classique que chaque sangsue apposée se gorge d'une quantité de sang équivalant à 15 grammes environ. C'est à peu près la quantité que peut soutirer une ventouse scarifiée (15 à 30 grammes environ). Mais la grande différence, c'est que, sitôt la

(1) Voir le tableau récapitulatif des observations d'hémophilie expérimentale chez l'homme (32 observations).

ventouse enlevée, le sang s'arrête, tandis que la sangsue tombée, le sang continue à sourdre de la plaie, pendant un temps qui varie entre quelques heures et plus d'une journée, si bien que l'hémorragie oscille, de façon habituelle, entre 100 et 200 grammes, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. C'est là un point sur lequel M. Girardet (1) a bien insisté. Il a même vu deux sangsues appliquées, chez un asystolique déterminer une perte totale de sang de 1.135 grammes.

L'observation clinique de l'hémorragie nous montre qu'elle présente les caractères des hémorragies hémophiliques : le sang s'écoule de la plaie goutte à goutte, d'une façon continue, sans tendance à la coagulation. Suivant les cas, l'écoulement dure de une à 24 et 36 heures.

Au bout d'un certain temps, lorsque le caillot se forme à la plaie, il est mou, non adhérent, ne se rétracte pas et, comme on voit chez les hémophiles, le sang peut continuer à sourdre au-dessous du caillot. Lorsque l'hémostase s'est produite, si l'on enlève le caillot, même au bout de 24 heures, il n'est pas exceptionnel de voir l'hémorragie recommencer.

L'étude du sang recueilli in vitro à la plaie, nous montre les caractères du sang hémophilique.

Voici les anomalies de coagulation qu'on peut constater : il y a, d'une part, *coagulation plasmatique* : les globules rouges tombent au fond du tube se séparant du plasma ; cette sédimentation s'opère rapidement, en 15 à 20 minutes ; il y a, d'autre part, un *grand retard de la coagulation* : celle-ci se produit en un temps variable, nous avons noté 40 minutes, 1 heure 15 minutes, 2 heures, 3 heures, 6 heures, 20 heures ; une fois le sang était encore liquide

(1) Girardet. Contribution à l'étude des émissions sanguines par les sangsues. *Thèse de Lausanne*, 1908. P. Em. Weil et Boyé. Recherches physiologiques sur les applications de sangsues en clinique humaine. *Semaine Médicale*, 8 septembre 1909.

au bout de deux jours. Il y a enfin de *l'irrétraction du caillot* et souvent une *redissolution précoce du caillot*. En somme, le sang qui s'écoule de la plaie est un sang incoagulable, qui présente le même type de coagulation qu'un sang hémophilique, sauf que, chez les hémophiles, il est exceptionnel de constater de tels retards au niveau des plaies, et qu'on ne les constate guère que sur le sang veineux (L'irrétraction du caillot est aussi plus rare dans l'hémophilie). D'ailleurs, ce qui complète la ressemblance avec certains sangs hémophiliques, c'est qu'il suffit dans certains cas d'ajouter, in vitro, deux gouttes de sérum humain ou animal pour accélérer la coagulation et la rendre de type normal, dans le temps et la forme. Les sels de calcium se montrent sans action.

Par contre, les extraits d'organes (hypophyse de bœuf, pancréas de porc agissent dans le même sens que le sérum. (Obs.XXX, XXXI, XXXII).

La propriété, que possède le sérum, d'arrêter les hémorragies hémophiliques, se retrouve également vis-à-vis des hémorragies hirudiniques : on peut les faire cesser en pansant la plaie avec de la poudre de sérum desséché ou avec une gaze imbibée de sérum antidiphtérique. Les solutions d'extraits d'organes (pancréas, hypophyse) se comportent de même. (Obs. XXX, XXXI, XXXII).

Il importe toutefois de faire remarquer que le retard de coagulation n'est pas constant, au contraire de l'irrétractilité et de la fragilité du caillot. La coagulation peut se faire en un temps normal et même être accélérée. Le phénomène dépend non des malades, mais des sangsues. En effet nous avons vu, chez une cirrhotique, (Obs. V) la coagulation s'opérer, un jour, en 17 minutes, et quelques jours plus tard, en 48 heures ; chez un vieil hémiplégique, (Obs.III) le sang de la piqûre coagula une première fois en 7 minutes et, huit jours plus tard, en 17 heures. D'ailleurs, même dans ces cas, la perte de sang peut être abondante. Les mêmes phénomè-

nes s'observent chez les hémophiles : Sahli (1) avait constaté que le sang recueilli au niveau d'une plaie pouvait présenter, soit un retard, soit une accélération de la coagulation.

Ces variations doivent s'expliquer aussi par les différences de proportions entre les substances anticoagulantes de la sangsue et les substances zymoplastiques ou thromboplastiques fournies par les tissus de la plaie.

L'application de sangsues a donc déterminé une véritable hémophilie locale. Comment peut-on l'expliquer ? On sait, depuis Haycraft (2), que les têtes de sangsues contiennent une substance capable de rendre incoagulable le sang d'un animal, recueilli *in vitro*, que l'injection intra-veineuse de macération hirudinique a la même action anticoagulante attribuée, par cet auteur, aux glandes salivaires céphaliques de l'animal. Il semble que les sangsues ont agi en injectant, dans la plaie, une certaine quantité de cette substance anticoagulante, mais il y a plus : cette substance ne paraît pas n'agir que localement.

L'application de sangsues modifie la crase sanguine. Si l'on étudie en effet la coagulation du sang veineux chez des gens normaux et chez des malades, avant de poser des sangsues et dans les heures qui suivent leur chute, on constate, dans tous les cas (treize observations), que le temps de coagulation est retardé d'un temps variant de deux à quinze minutes et de cinq minutes en moyenne (obs. I à XIII). L'écoulement du sang s'opère plus vite après la pose de sangsues. D'autre part, le caillot se rétracte moins bien et subit parfois un émiettement partiel. Or, comme les hémorragies augmentent d'une façon générale, la coagulabilité du

(1) Sahli. Ueber das Wesen der Hemophilie. *Zeit. f. Klin. Med.* 1905.

(2) Haycraft. On the action of a secretion obtained from the medicinal leech on the coagulation of the blood. *Proceed. of the Royal Soc. of London.* 1888.

sang et raccourcissent le temps de coagulation, on peut admettre, sans erreur, que le retard constant de la coagulation, quoique minime, a de la valeur et provient de la résorption des substances anticoagulantes.

Nous n'avons pas trouvé de différences appréciables et constantes dans la viscosité du sang, en la mesurant avant et après l'apposition, de sangsues avec le viscosimètre de Hess (1). (Obs. XIX, XX, XXI, XXV).

L'examen des éléments cellulaires du sang, nous a montré que les sangsues déterminent des modifications appréciables, qui pour être nettes, ne sont pas absolument constantes : les globules rouges subissent une diminution (500.000 environ par millimètre cube), il en est de même pour l'hémoglobine (5 °/₀) ; au contraire, les globules blancs augmentent (4.000 en moyenne), la leucocytose est une mononucléose. (Observations, XXVI, XXVII, XXVIII et XXIX).

L'action que possèdent les sangsues, sur la coagulation du sang, permet peut-être d'expliquer, pour une part, la tendance hémorragique qu'on peut voir apparaître chez certains malades : nous avons observé, chez une femme atteinte de cirrhose du foie à forme splénomégalique, des épistaxis profuses et récidivantes à la suite de trois applications successives de sangsues. (Obs. V). Girardet a également constaté de fortes épistaxis chez un jeune cardiaque, à qui l'application de sangsues avait fait perdre 1800 grammes de sang. Ni l'un ni l'autre de ces deux malades n'avait d'antécédents hémophiliques, ni de tendance hémorragique.

Les faits cliniques, que nous rapportons, prennent un intérêt par-

(1) Nous tenons à remercier notre collègue et ami Claude, qui a mis à notre disposition son appareil de Hess et qui a recherché avec nous les viscosités du sang chez nos malades.

ticulier, si on les rapproche des faits expérimentaux que nous avons observés chez le lapin. Chez cet animal, nous avons pu en effet reproduire à la suite d'injections intra-veineuses de macérations d'extraits hirudiniques, tous les symptômes hémophiliques Il semble toutefois que l'homme soit plus sensible aux sangsues que le lapin, car chez cet animal, la pose de quelques sangsues ne détermine pas de modifications du sang veineux, et l'injection, sous la peau, d'extraits hirudiniques ne modifie que légèrement la coagulation du sang.

L'application de sangsues, chez l'homme, détermine donc, aussi bien chez les malades phlegmasiques que chez les autres malades, une hémophilie locale, aiguë, passagère, comparable jusqu'à un certain point à l'hémophilie générale que par les injections intra-veineuses d'extraits de sangsues, nous avons réalisé chez le lapin. C'est parce que le sang est rendu localement incoagulable, que l'hémorragie hirudinique se prolonge et se montre aussi forte que celles des grandes saignées veineuses. C'est parce qu'il y a résorption d'une substance anticoagulante au niveau de la plaie, que la sangsue agit sur la crase sanguine et détermine un retard de coagulation.

Nous nous sommes demandés s'il n'en était pas de même pour un certain nombre de parasites qui créent chez l'homme ou les animaux, de véritables états hémorragiques.

Ces parasites déterminent en effet des hémorragies plus ou moins abondantes : à part la bilharzia hœmatobia, qui peut déterminer, non seulement des hématuries, mais encore de la dysenterie que l'on attribue au prolongement épineux dont est armé chaque œuf, d'autres parasites semblent agir d'une façon plus directe. La *puce*, par exemple, dont la « piqûre, fort désagréable, s'accompagne du dépôt d'une salive irritante et donne lieu à une hémorragie punctiforme, autour de laquelle se développe un cercle d'injection rouge, de 2 à 3 millimètres de diamè-

tre. Ce cercle pâlit rapidement, tandis que le point hémorragique ne disparaît complètement qu'au bout de quelques jours». Railliet (1). Si les piqûres sont nombreuses, on a parfois un véritable purpura : le purpura pulicosa.

Les *parasites suceurs de sang*: les *tiques* (ixodes), les *taons* (tabanus), agissent à peu près de la même façon. La morsure du taon est suivie d'un écoulement du sang. La linguatule ténioïde détermine, chez le chien, de violentes épistaxis.

La *filaire hémorragique* (Filaria hœmorrhagica) provoque, chez le cheval, des hémorragies locales en différents points de la surface du corps, et on assure que les Chinois connaissent, depuis la plus haute antiquité, une race de chevaux du Khodang « suant le sang ». Cette filaire, qui existe surtout en Russie et en Hongrie, se trouve dans le tissu conjonctif sous-cutané. Elle détermine de petites tumeurs, de véritables boutons hémorragiques qui s'ouvrent, pour donner passage à la filaire. L'écoulement du sang contenu dans ces petites tumeurs se fait alors.

Le bothriocéphale (Bothriocephalus latus) est la cause d'une anémie pernicieuse et d'hémorragies.

Enfin tandis que l'*uncinaire duodénal* (uncinaria duodenalis (Anchylostomum duodenale) détermine, chez l'homme, des hémorragies intestinales profuses entraînant une anémie extrêmement marquée : l'anémie des mineurs ou des briquetiers, la chlorose d'Egypte, la cachexie aqueuse des nègres, etc., il existe, chez le chien, un parasite : l'uncinaire trigonocéphale (uncinaria trigonocephala) qui détermine, non seulement de la dysentérie, mais aussi des épistaxis abondantes, de sorte que cette uncinariose, dont le parasite siège, comme chez l'homme, dans l'intestin, est désignée sous le nom d'anémie pernicieuse des chiens de meute

(1) Railliet. Traité de zoologie médicale et agricole. *Paris*, 1895.

ou de *saignement de nez*. Ces épistaxis se produisent surtout au début, et c'est plus tard seulement qu'apparaît la dysenterie.

Tsuchiya (1) a fait connaître une nouvelle maladie parasitaire, due au Schistosomum Japonica, qui se termine souvent par des hémorragies intestinales profuses. Mais le rôle du parasite est moins net ici, car il lèse le foie, et l'on peut dès lors rapporter ces hémorragies à une cause hépatique.

Crespin et Letulle (2) ont décrit, sous le nom d'hémoptysies parasitaires d'Extrême-Orient, des hémorragies dues à un trématode :le Paragonimus Westermanni, ver qui, d'ailleurs, peut envahir tout l'organisme et dont les œufs se retrouvent dans les crachats.

Dans la plupart de ces parasites, on a trouvé une substance anticoagulante analogue à celle de la sangsue.

Sabbatani (3) a montré qu'une macération de tiques (Ixodes ricinus), empêchait in vitro et in vivo la coagulation du sang, chez le chien, le chat, le lapin et le cobaye, et Sabbatani pense que *tous les animaux suceurs de sang doivent posséder une sécrétion analogue à celle de la tique.*

Weinberg (4) a prouvé que les larves d'oestres contiennent des substances hémotoxiques, thermostabiles, que sécrètent leur appareil digestif et qui sont capables d'empêcher la coagulation du sang et de redissoudre le caillot.

(1) Tsuchiya. Sur une nouvelle maladie parasitaire (schistosomiasis japonica), son agent, son endémicité dans certaines régions du Japon. *Wichow's Archiv*. août et septembre 1908.

(2) Crespin et Letulle. L'hémoptysie parasitaire d'Extrême-Orient. *Presse Médicale*, 21 nov. 1908.

(3) Sabbatani. Ferment anticoagulant de l'Ixodes ricinus. *Arch. ital. de biol.* 1899.

(4) Weinberg. Substances hémotoxiques sécrétées par les larves d'oestres. *C. R. Soc. Biologie*, 11 juillet 1908.

Loeb et Smith (1) montrèrent qu'il existait, dans la moitié antérieure de l'ankylostome, une substance s'opposant, d'une façon marquée, in vitro et in vivo, à la coagulation. Liefmann (2) obtint les mêmes résultats. Calmette et Breton (3) ont observé que l'ankylostome hémolyse les globules rouges. Weinberg (4), puis Weinberg et Léger (5) ont constaté que les sclérostomes sécrètent des substances toxiques pour le sang du cheval et que ces substances passent dans le sang. Weinberg a formulé l'hypothèse que *la sclérostomiase, l'œsophagostomiase et l'ankylostomiase sont des intoxications chroniques causées par l'introduction dans le sang des sécrétions toxiques.*

Ces substances seraient donc résorbées : il doit en être de même des substances anticoagulantes, mais elles le sont en quantité telle, qu'il est est très dificile de donner la preuve de leur passage dans l'organisme, comme nous avons réussi à le faire, pour celle de la sangsue.

Cependant Noc (6), qui pense que le béribéri reconnaît pour cause la présence dans l'intestin d'un ankylostome, le Nescator americanus, a pu montrer, d'une part, que ce parasite sécrétait une substance empêchant la coagulation et, d'autre part, qu'il y avait des modifications de la coagulation, une incoagulabilité plus ou moins marquée, chez les individus atteints de cette maladie.

(1) Loeb et Smith. The presence of a substance inhibiting the coagulation of the blood in anchylostoma. *Proceedings of the pathological, Society of Philadelphia,* 1904.

(2) Liefmann. Beitrag zum Studium der Ankylostomiasis. *Zeitsch. f. Hygiène* 1905.

(3) Calmette et Breton. L'ankylostomiase. Paris, 1905.

(4) Weinberg. *C. R. Soc. Biol.* 6 juillet 1907 ; *Ann. de l'Institut Pasteur,* oct. 1907 ; *C. R. Soc. Biol.* 11 janvier 1908.

(5) Weinberg et Léger. Action des substances toxiques du sclérostome sur l'organisme animal ; recherches expérimentales. *Soc. Biol.* 11 avril 1908.

(6) F. Noc. Etudes sur l'ankylostomiase et le béribéri en Cochinchine *Annales de l'Institut Pasteur,* 25 novembre et 25 décembre 1908.

Et nous pensons, d'après ces faits, que les *parasites déterminant des hémorrhagies, doivent tous agir comme la sangsue, c'est-à-dire que, non seulement, ils rendent le sang incoagulable localement, mais sécrètent encore des produits dont la résorption retardent*, d'une façon difficilement appréciable, *la coagulation du sang*.

2° Chez les animaux.

Nous avons employé, pour réaliser une hémophile expérimentale chez les animaux, des extraits de sangues et la peptone.

I. — Hémophilie huridinique.

On sait, depuis les travaux de Haycraft (1), les propriétés, que possèdent les têtes de sangsues, de retarder ou d'empêcher la coagulation du sang, tant in vitro qu'in vivo. Haycraft avait montré que la substance anticoagulante, contenue dans la tête de la sangsue, était soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, qu'elle semblait empêcher la formation ou l'action du ferment, qu'elle s'éliminait par les reins et qu'elle était active aussi bien chez le lapin que chez le chien, mais n'agissait pas sur le sang des crustacés.

Dickinson (2) démontra que l'on pouvait porter cet extrait à l'ébullition, sans lui retirer son action. Pour cet auteur, la substance anticoagulante se rapproche des albumoses ou propep-

(1) Haycraft. Ueber die Einwirkung eines secretes des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes. *Arch. f. expér. Pathol. u. Pharm.* 1884.

(2) Dickinson. Note on « Leech-extract » and its action on blood. *Journ. of Physiology*, 1890.

tones. Cependant le sang, rendu incoagulable, coagule par l'addition d'extraits de ferment, mais ne coagule pas quand on lui ajoute de l'eau distillée, de l'acide acétique ou quand on fait passer un courant d'acide carbonique, si l'on a enlevé, au préalable, les éléments figurés, ce qui différencie ce plasma du plasma de peptone.

Ledoux (1) conclue, de ses expériences, que la pression sanguine et la respiration sont à peine influencées par l'injection intra-veineuse d'extrait de têtes de sangsues. Une ou plusieurs injections ne confèrent l'immunité, ni pour une nouvelle injection d'extrait de têtes de sangsues, ni pour une injection de peptone. La peptone ne confère pas d'ailleurs l'immunité contre une injection de têtes de sangsues. Enfin l'injection d'extrait de sangsues, faite dans le tissu cellulaire sous-cutané ou la cavité péritonéale, n'a aucune action sur le sang.

Contejean avait confirmé ces recherches et montré que si l'on ajoute du ferment et de la fibrine au sang rendu incoagulable, la coagulation se faisait.

Enfin Wright avait constaté que le sang additionné, in vitro, d'extrait de sangsues, ne présentait pas de diminution du nombre des leucocytes.

Quand on veut utiliser les propriétés anticoagulantes des têtes de sangsues, on emploie soit la méthode de Haycraft (morcellement des têtes, macération dans l'eau salée et filtration), qui a été reprise et modifiée par Ledoux et Contejean (macération dans l'alcool pendant huit jours, dessiccation, infusion dans l'eau distillée et addition de chlorure de sodium), soit la méthode de Dickinson (conservation des têtes dans l'alcool, dessication, broyage, puis macération), soit la méthode de Bock (2), reprise par Franz (3).

(1) Ledoux. Recherches comparatives sur les substances qui suspendent la coagulation du sang. *Arch. de Biol.* XIV.

(2) Bock. *Archiv. für experim. Pathol. und Pharmakologie.* Bd XLI

(3) Franz. *Arch. für exper. Pathol.* Bd X.

(broiement des têtes avec du sable sec, addition d'eau salée, macération pendant deux heures, centrifugation), soit en employant l'hirudine de Franz, substance anticoagulante extraite de têtes de sangsues. Cette substance mise à macérer donne des extraits très actifs. Nous avons préféré recourir à un autre moyen. Nous avons employé, pour nos expériences, des têtes préparées comme les extraits d'organes qu'on utilise en opothérapie (1). M. Choay, à qui nous exprimons ici nos remerciements, s'est mis à notre disposition, avec une rare complaisance, pour préparer ces extraits ; 358 têtes de sangsues sont pulpées, la pulpe est soumise à une évaporation rapide dans un appareil donnant un vide très réduit (0 mm. 5 à 1 millimètre) ; la dessiccation est obtenue en une heure en présence de substances desséchantes (2). Le produit est alors broyé, et l'on obtient une poudre rouge-brun très fine. Les pulpes de têtes fraîches pesaient 219 grammes, la poudre sèche pèse 44 grammes, (soit 20 p. 100 de rendement). A diverses reprises, la poudre desséchée a toujours donné 20 p. 100 du poids des têtes fraîches. Une tête de sangsue est donc représentée exactement par 0 gr. 12 de notre poudre. Pour utiliser cette poudre, il suffit de faire macérer, deux heures d'avance, dans du sérum physiologique, une quantité déterminée de poudre.

Les avantages de cette préparation sont les suivants : a) conservation facile et indéfinie d'une substance active ; b) facilité de préparation avec grande économie de temps ; c) constance d'action physiologique, grâce au mélange industriel d'une grande quantité de têtes, car le reproche à adresser à la plupart des méthodes est précisément qu'elles consistent à se servir de têtes dont

(1) P. Em. Weil et Boyé. Note sur les extraits desséchés de têtes de sangsues *C. R. Soc. Biologie*, 27 février 1909.

(2) Choay. Influence du mode de préparation sur l'activité des extraits opothérapiques. *Journal de Pharmacie et de Chimie*. 16 Juillet 1908.

les propriétés anticoagulantes ne sont pas égales, et varient suivant la taille et la race de l'animal.

Lorsqu'on emploie les macérations fraîches de têtes de sangsues, la dose habituelle, pour rendre incoagulable le sang du lapin, est de trois têtes par kilogramme d'animal. Le sang, recueilli après l'injection intra-veineuse, reste liquide pendant un temps variant de douze heures à deux jours au maximum.

Nos extraits se sont montrés infiniment plus actifs à doses égales (1). Le sang, recueilli à la carotide, un quart d'heure après l'injection intra-veineuse de 0 gr. 72 d'extrait (correspondant à six têtes fraîches), reste liquide pendant un temps qui varie de 24 heures à 7 jours. D'autre part, des doses beaucoup moindres sont efficaces ; nous avons obtenu un retard de 19 heures avec 0 gr. 12 soit une tête (obs. 11), de 2 jours et demi avec 0 gr. 24 (deux têtes) (obs. 12), de 16 heures et de 2 jours et demi avec 0 gr. 36 (trois têtes) (obs. 3 et 9), chez des lapins de deux kilogrammes environ.

L'activité des extraits est également plus forte dans le temps. Des lapins injectés avec 0 gr. 84 (sept têtes) et 0 gr. 60 (cinq têtes) (obs. 17 et 18), ont encore, au bout de quatres heures, un retard de coagulation d'une heure. Généralement, ce retard disparaît vers la sixième heure ; exceptionnellement, il persiste beaucoup plus longtemps : deux fois, l'on trouva chez l'animal mort, le sang liquide le lendemain.

Ce qui démontre encore que l'activité des extraits est plus forte, c'est que les injections sous-cutanées (obs. 21 et 22) et intra-péritonéales (obs. 23 et 24), inactives d'habitude, nous ont donné des retards de coagulation d'un quart d'heure, dans un cas, et de 2 heures 20 minutes, dans un autre, après l'injection sous-cutanée de

(1) P. Emile Weil et Boyé. Action physiologique et hémorragipare chez le lapin des extraits desséchés de têtes de sangsues. *C. R. Soc. de Biologie*. 27 mars 1909.

0 gr. 84 (sept têtes), (le dernier lapin fut trouvé mort le lendemain le sang n'était pas coagulé dans le cœur et les vaisseaux ; In vitro le sang a mis trois heures à coaguler), de 35 minutes, dans un cas, et de 45 minutes, dans un autre, après l'injection intrapéritonéale de 0 gr. 84 (sept têtes).

Les effets physiologiques des extraits diffèrent un peu de ceux des simples macérations : à la suite de l'injection, les lapins ont généralement une polypnée marquée, une diarrhée immédiate et abondante et des émissions d'urine.

Enfin chez cinq des lapins (obs. 28. 29. 30. 32. 33.) injectés dans la veine marginale de l'oreille, nous avons obtenu une *hémorragie prolongée au point où l'injection avait été pratiquée* (dans tous les cas, il y eut hémorragie mais plus ou moins prolongée); dans quatre cas (obs. 29. 30. 32. 33), l'*hémorragie persista jusqu'à la mort* qui survint 24 et 48 heures après, et, dans deux de ces cas (obs. 29 et 30), on trouva le sang du cœur encore liquide au moment de l'autopsie.

Nous avons profité de cette *tendance hémorragipare* de nos lapins pour tenter la reproduction d'un certain nombre de symptômes hémophiliques. Le pincement léger des téguments abdominaux a produit des *ecchymoses* non seulement cutanées, mais musculaires (obs. 34-35-37). L'*ablation d'une dent* a été la cause d'une *hémorragie continue en nappe qui a occasionné la mort* (obs. 39). Un coup porté au niveau de l'articulation fémoro-tibiale a déterminé une *hémarthrose* avec suffusion sanguine périarticulaire (obs. 34-35-37), et le sang demeura liquide à l'intérieur de l'articulation. L'injection d'acide chromique dans un rein (obs. 41) a été suivie d'une grande hémorragie rénale et périrénale, d'*hématurie* et de mort. Chez un lapin (obs. 40) dont le rein droit fut, à plusieurs reprises, injecté d'acide chromique, et dont les altérations rénales se traduisaient seulement par la présence d'albumine dans l'urine, l'injection intra-veineuse d'extrait de têtes de sangsues provoqua rapidement une *hématurie abondante*.

Enfin, dans plusieurs cas (obs. 29-31), malgré des ligatures soigneuses, la prise de sang, dans la carotide, fut suivie d'*hématomes cervicaux*. Ces expériences, qui furent doublées par des expériences de contrôle, nous permettent de conclure à une action hémorragipare intense de ces extraits.

Nous avons cherché alors à corriger l'incoagulabilité hirudinique (1). Or, on sait, depuis longtemps, que le sang ou le plasma incoagulable des lapins injectés de macérations de sangsues, ne se modifie pas quand on les dilue avec de l'eau distillée, quand on les traite par l'acide carbonique ou les sels de chaux ; seule, l'adjonction de sérum (apportant le fibrinferment, pensait-on), pouvait hâter la coagulation, encore que de petites quantités soient d'ordinaire inefficaces ; enfin, qu'au contraire de la peptone chez les chiens, les extraits de sangsues ne vaccinent pas les lapins contre des injections ultérieures des mêmes extraits.

I. Nous avons d'abord essayé d'obtenir la **correction de l'incoagulabilité hirudinique** chez le lapin.

A. Action in-vitro (2). — Les sangs recueillis, environ dix minutes après l'injection intra-veineuse de 0 gr. 84 d'extrait (sept têtes), coagulaient en un temps variant de un à six jours (obs. 1 à 51). L'adjonction de sels de chaux, d'eau salée gélatinée ne provoqua pas de modifications. Celle de sérum de cheval (obs. 2-3-5-42-43-44-45) (deux gouttes pour 2 centimètres cubes de sang) ne hâta pas la coagulation (sauf dans 2 cas: obs. 3 et 5). Celle d'extraits d'organes (3) produisit des effets différents, suivant l'organe choisi :

(1) P. Emile Weil et Boyé. Essais de prévention et de correction de l'incoagulabilité hirudinique chez le lapin. *C. R. Soc. Biologie*, 17 juillet 1909.

(2) Voir le tableau où sont consignés les résultats de nos expériences sur la correction in vitro du sang hirudinique.

(3) Ces extraits d'organes étaient préparés par M. Choay, de la même façon que les extraits de sangsues On mettait à macérer pour les utiliser, deux heures avant l'expérience, 0 gr. 10 de poudre desséchée par le vide à 0 degré, dans 2

(Voir les tableaux récapitulatifs de nos expériences). On n'obtint pas de modifications avec les extraits testiculaires, thyroïdiens, ovariens ; les extraits de thymus, de rate, d'estomac, d'intestin, d'hypophyse, de surrénales déterminèrent des retards marqués de coagulation ; au contraire, ceux du foie, du rein, du pancréas, amenèrent une accélération très nette de la coagulation.

Lorsque le sang est moins incoagulable (douze heures à deux jours), à la suite d'injections moins fortes d'extraits (doses correspondantes à 3 et 5 têtes), l'adjonction de sérum, d'extraits organiques, a une tendance générale à ne plus produire de retard, et même à accélérer la coagulation hirudinique : celle-ci, tantôt n'est pas modifiée, tantôt est accélérée.

Un extrait mérite une mention toute spéciale, c'est celui du *pancréas,* qui se montre particulièrement actif : la coagulation s'opère sans sédimentation, en cinq heures, quinze minutes, quinze minutes, au lieu de trente, vingt-deux et seize heures (Obs. 1-2-3-42-43-44-45 du tableau).

B. Action in-vivo. — Nous avons cherché alors quelle serait l'action, chez le lapin, d'injections intra-veineuses de diverses substances, sur le sang rendu incoagulable. L'injection de *sels de chaux* (chlorure de calcium à la dose de 1 gramme) (Obs. 52), *celle d'eau salée gélatinée* à 1 p 100 (20 centimètres cubes (Obs. 53) n'en modifièrent pas l'incoagulabilité. Puis nous avons essayé les extraits d'organes et de sérum.

Le sang était recueilli à la carotide, quinze minutes après l'injection intra-veineuse de sangsues ; on injectait alors, dans les veines auriculaires, deux grammes d'extraits organiques, et l'on reprenait du sang à la carotide, au bout de 10 ou 15 minutes.

Dans une expérience (Obs. 55), le *sérum de cheval*, à la dose de 10 centimètres cubes, fit coaguler le sang hirudinique en vingt

centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1000, et l'on mélangeait 2 gouttes du filtrat avec 2 centimètres cubes de sang hirudinique.

minutes, au lieu de deux jours et demie ; dans trois autres, il n'y eut pas d'accélération. (Obs. 54-56-57).

L'hypophyse de bœuf ne modifia pas le retard de coagulation, qu'on injectât séparément les lobes antérieur ou postérieur (Obs. 58-59).

Les extraits d'ovaire de porc firent coaguler le sang en huit heures au lieu de vingt-quatre heures (Obs. 60).

Les extraits de testicule de taureau ont déterminé la coagulation en une heure trois quarts au lieu de 4 heures (Obs. 61).

Le thymus abrégea le temps de la coagulation de 3 heures à 1 heure 25 (Obs. 62).

Le rein de porc détermina un retard marqué de la coagulation (Obs. 64).

La *rate* de porc ne modifia aucunement le retard de la coagulation (Obs. 63). Il en fut de même du *foie* de porc (Obs. 65).

Dans huit expériences, les *extraits de pancréas de porc* amenèrent la *correction à peu près parfaite de l'incoagulabilité hirudinique*, en un temps variant de quinze à cinquante minutes, au lieu d'un jour et demi à six jours (Obs. 66-67-68-69-70-71-72-73).

L'injection simultanée de macération pancréatique et d'extraits de sangsues ne rend pas le sang incoagulable (Obs. 74), par contre l'injection préalable de pancréas n'empêche pas l'action des extraits de sangsues (Obs. 78).

II. Dans une seconde série d'expériences, nous avons essayé de réaliser la **prévention de l'incoagulabilité hirudinique**.

Nous avons constamment échoué en utilisant, soit la peptone de Witte à doses élevées (Obs. 75), soit les extraits d'organes, qu'ils produisissent par eux-mêmes de l'incoagulabilité, comme ceux d'intestin (Obs. 76), ou qu'ils ne modifiassent point le sang, comme ceux du foie (Obs. 77) ou du pancréas (Obs. 78), soit des extraits de vers intestinaux (ascaris du cheval), qui déterminèrent un retard notable de la coagulation (Obs. 79-80)

et nous n'avons pas obtenu de meilleurs résultats en répétant, à des doses variables et en nombre divers, les injections d'extraits de sangsues.

De l'ensemble de nos expériences, il résulte que :

a) *La prévention de l'incoagulabilité hirudinique, in vivo, n'a pu être réalisée.*

b) *La correction, tant in vivo qu'in vitro, est difficile à obtenir* ; le sérum animal ne se montre pas aussi actif vis-à-vis de ce sang incoagulable que vis-à-vis du sang hémophilique humain. Les extraits d'organes ont une action inconstante et d'ailleurs variable. *Seuls, parmi eux, les extraits pancréatiques arrivent à supprimer*, tant in vivo qu'in vitro, *l'incoagulabilité du sang hirudinique.*

II. Hémophilie peptonique

Nous avons repris les mêmes expériences en déterminant, à l'aide de la peptone, l'incoagulabilité du sang chez le chien.

Nous avons employé la peptone de Witte à la dose de 0 gr. 30 centigrammes par kilogramme d'animal. Nous faisions dissoudre la peptone dans environ 10 fois son poids d'eau salée à 7 pour 1000 et nous poussions rapidement l'injection dans la veine fémorale. Quelques instants après, nous prenions du sang à l'artère fémorale.

Nour avons ainsi obtenu des retards de coagulation de 1 heure 3 minutes et de 2 jours au lieu de 3 et de 5 minutes (Obs. 81 et 82).

Nous avons cherché à reproduire sur des chiens, dont le sang était ainsi rendu incoagulable, quelques-uns des accidents hémophiliques. L'*ablation d'une dent* à un de ces animaux (Obs. 81) entraîna une *hémorragie buccale* qui dura 5 à 6 heures et qui fut suivie d'une hématémése abondante.

Ce même chien avait eu la queue coupée, quelques jours auparavant ; la plaie paraissait cicatrisée.

Mais, après l'injection de peptone, nous vîmes une *hémorragie* se produire *au niveau de la plaie opératoire* et cette hémorragie dura plus de 24 heures. (Obs. 81).

M. Carnot (1) a vu survenir des *hémorragies intestinales* à la suite d'injections de peptone chez des chiens. Ces chiens étaient porteurs de vers intestinaux.

Nous avons recherché aussi l'influence des extraits d'organes sur le sang rendu incoagulable par la peptone. Nous savions déjà qu'on peut le faire coaguler en le diluant au moyen de 1 à 2 volumes d'eau, en le faisant traverser par un courant d'acide carbonique, en le neutralisant par l'acide acétique ou chlorhydrique, ou en lui ajoutant des sels de chaux, tels que le chlorure de calcium.

Nous avons recherché à notre tour l'*action des extraits d'organes* préparés comme nous l'avons indiqué et nous avons obtenu des résultats différents suivant les organes employés (Voir les tableaux récapitulatifs).

Cependant on peut admettre que *tous les extraits d'organes ont retardé la coagulation* (3 à 5 jours au lieu de 2 jours). Le *sérum* a paru accélérer la coagulation (16 heures au lieu de 2 jours), (2 minutes au lieu de 1 heure 3 minutes) (Obs. 81 et 82). Le *pancréas a eu une action inconstante* (Obs. 81 et 82).

De ces recherches, nous pouvons donc conclure que *de tous les extraits que nous avons employés, seul le sérum semble capable de corriger l'incoagulabilité peptonique.*

En résumé, nous avons employé, dans nos expériences, deux substances anticoagulantes : les extraits de têtes de sangsues agissant in vitro et in vivo, et la peptone agissant in vivo seulement.

La correction de l'incoagulabilité déterminée par ces substan-

(1) Communication orale.

ces est très difficile à obtenir par l'addition d'extraits d'organes ou de sérum.

Le sérum s'est montré inconstant dans son action, et, d'une façon générale, on peut admettre que les extraits d'organes n'ont pas une influence décisive sur la coagulation (les extraits de foie et de rein déterminèrent cependant une accélération de la coagulation dans les expériences entreprises avec les têtes de sangsues.

Le pancréas seul s'est montré réellement actif. Il peut corriger presque complètement, in vitro et in vivo, l'incoagulabilité hirudinique (il est sans action sur le sang de peptone).

Il ne peut prévenir cette incoagulabilité, mais s'il est injecté en même temps que la macération de têtes de sangsues, le sang ne devient pas incoagulable.

Baum (1), dans un travail récent, a rappelé le rôle du sérum dans la thérapeutique de l'hémophilie et a recherché l'action qu'il exerce sur le sang rendu incoagulable par l'hirudine. L'hirudine lui avait paru indiquée parce que, d'après Morawitz, elle neutraliserait la thrombine, et provoquerait des désordres analogues à ce qu'on observe dans l'hémophilie.

Ses résultats ont été identiques aux nôtres. In vitro et in vivo il a vu que le sérum diminuait le temps de la coagulation, mais ne la rendait pas normale.

L'application du sérum ou de tranches de foie sur les plaies des animaux en expérience n'arrêtait pas l'hémorragie.

Ayant donc ainsi recherché si le sérum ou les extraits d'organes pouvaient prévenir ou arrêter les hémorragies hirudiniques, nous nous sommes demandé si le sérum d'un chien ayant reçu une injection de peptone n'aurait pas plus d'action pour arrêter

1) BAUM. Der Wert der Serumbehandlung bei Hæmophilie auf grund experimenteller und Klinischer Untersuchungen. *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, 1909.

ces hémorragies, si, en d'autres termes, le pouvoir thérapeutique de ce sérum ne serait pas renforcé, et nous étions conduits à cette recherche par le fait, bien mis en lumière par P. Em. Weil, que si, dans la très grande majorité des cas, le sang des hémophiles était parfaitement corrigé par les injections de sérum, il était cependant des cas d'hémophilie familiale où le sérum, tout en arrêtant les hémorragies, ne rendait pas la coagulation absolument normale.

Notre désir était donc de voir si le temps de coagulation redevenait normal lorsqu'on injectait un sérum ainsi renforcé.

Des recherches de Gley et Le Bas (1), de Contejean (2), d'Athanasiu et Carvallo (3), de Fano (4), de Contejean (5),sur l'immunité propeptonique, de Gley (6) qui avait montré que si l'on injecte à un chien 20 à 25 centimètres cubes de sang de lapin, animal réfractaire à l'injection de peptone, la coagulation est diminuée ou abolie, et que, lorsqu'elle est redevenue normale, on peut constater que le sang du lapin a immunisé d'une façon plus ou moins complète contre l'action anticoagulante des peptones, on peut conclure que : le lapin et certains chiens sont réfractaires aux injections intra-veineuses de propeptone et que l'immunité propeptonique peut être créée, soit par une injection antérieure suffisante ou insuffisante (pour déterminer l'incoagulabilité) de peptone, soit par l'injection du sang d'un animal réfractaire, soit par l'injection de muscles d'écrevisses (Delezenne).

(1) Gley et le Bas. *Arch. de Physiologie*, 1897.

(2) Contejean. *C. R. Soc. de Biologie*, 1896.

(3) Athanasiu et Carvallo. *C. R. Soc. de Biologie*. 1896.

(4) Fano. Das Verhalten des Peptons und Tryptons gegen Blut und Lymphe. *A.P.*, 1881.

(5) Contejean. *Arch. de Physiologie*. 1895.

(6) Gley. *C. R. Soc. Biologie*. 1897.

Il y a plus. M. Doyon (1) a montré récemment que l'atropine déterminait, comme la peptone, l'incoagulabilité du sang et que l'une de ces substances pouvait créer l'immunité contre l'autre.

Contejean (2) avait démontré d'autre part qu'on pouvait immuniser un chien contre une injection de propeptone, en lui injectant, une ou deux heures auparavant, une petite quantité de sang provenant d'un chien qui avait reçu récemment une injection efficace de peptone.

Nous savions déjà (Obs 75) que la peptone n'immunisait pas le lapin contre l'injection d'extrait de sangsue. Nous avons voulu voir s'il en était de même pour le sérum propeptoné ou si au contraire ce sérum possédait des propriétés nouvelles (Obs. 83).

Dans ce but, nous avons poussé rapidement, dans la veine fémorale d'un chien ,une injection suffisante de peptone et, quand la coagulation fut redevenue normale, nous avons prélevé dans l'artère fémorale, vingt centimètres cubes de sang. Ce sang se coagula normalement et le sérum fut injecté à un lapin chez lequel survint, quelques instants après, une épistaxis extrêmement abondante, et qui mourut vingt minutes après l'injection

A l'autopsie, nous trouvâmes du sang liquide dans la cavité thoracique et dans la cavité abdominale Nous n'avons donc pu terminer l'expérience comme nous pensions le faire, mais nous nous proposons de reprendre cette série de recherches.

En résumé, toutes nos recherches sur l'hémophilie expérimentale nous conduisent aux conclusions suivantes : 1° *chez un animal dont le sang coagule avec un retard plus ou moins marqué, on*

(1) Doyon. Action de l'atropine et de la peptone sur la coagulabilité du sang Détermination de l'immunité par l'une de ces substances contre l'autre. *C.R. Soc. Biologie.* 1909.

(2) Contejean. *loc. cit.*

peut reproduire tous les accidents hémophiliques, l'incoagubilité suffisant pour expliquer la persistance des hémorrhagies.

2° *Il est très difficile de corriger la vice sanguin et, par suite, mettre l'animal à l'abri des accidents. Seules les injections d'extrait de pancréas ou de sérum ont semblé avoir une action efficace.*

Tel est le second ordre de preuves que nous voulions apporter en faveur de la théorie sanguine. Sachant en quoi consiste la lésion du sang, et qu'elle suffit à expliquer les accidents hémophiliques, nous allons envisager maintenant si, d'après les données scientifiques actuelles, d'après nos expériences et les faits cliniques que nous apportons, on ne peut aller plus loin et arriver à se faire une idée approximative des causes biologiques de ce vice sanguin.

CHAPITRE VI

ROLE DES ORGANES ET DES TISSUS SUR LA COAGULATION DU SANG.

I. — ROLE DES ORGANES ET DES TISSUS EN GÉNÉRAL

On sait le rôle que font jouer aux organes et aux tissus les théories modernes sur la coagulation du sang.

Delezenne (1), en 1896, observa que le sang d'oiseau ne coagule pas ou coagule très lentement s'il n'entre pas en contact avec un tissu de l'organisme ou si on ne lui ajoute pas un extrait d'organe et particulièrement de foie. Puis Milian (2) montra l'influence favorisante de la peau sur la coagulation. Spangaro (3) Arthus (4), prouvèrent que le contact du sang avec une plaie hâtait sa coagulation. C'était dire que les tissus exercent une influence favorisante sur la coagulation du sang. On sait d'ailleurs que, chez les hémophiles, le sang pris à une plaie coagule rapidement et que le retard de coagulation est surtout marqué pour le sang prélevé dans une veine. (Dans toutes nos expériences d'ailleurs, et pour cette raison, le sang fut toujours pris directement dans un vaisseau : artère ou veine).

On admet donc que dans tous les tissus et organes du corps, il existerait une substance coagulante, une *coaguline* qui accélère

(1) Delzenne. *Archives de Physiologie*, 1896.

(2) Milian. Influence de la peau sur la coagulation du sang. *C. R. Soc. biologie*, 1er juin 1901.

(3) Spangaro. *Arch. ital. de Physiol.* Vol. 32 p 210.

(4) Arthus. Influence de la plaie sur la vitesse de coagulation du sang in vitro. *C. R. Soc. Biol.* 25 janvier, 1902.

la coagulation du sang,et à laquelle de nombreux noms ont été donnés : *fibrinogène des tissus, substance zymoplastique, fibrinferment de tissus, leuconucléine, thrombokinase coaguline des tissus, susbtance thromboplastique.*

Woolridge (1) affirmait que les tissus agissent sur la coagulation à la façon du fibrinogène. Les tissus contiennent un fibrinonogène qui accélère notablement la coagulation in vitro et qui fait aussi coaguler le plasma de peptone. C'est l'union de ce fibrinogène des tissus avec le fibrinogène du plasma qui détermine la coagulation. Rauschenbach (2) pense que le protoplasma a la propriété de transformer la prothrombine en thrombine, la quantité de fibrine et de fibrinferment contenus dans le plasma sanguin après adjonction de diverses cellules, étant supérieure à celle contenue dans le plasma pur.

Pour ces deux auteurs, *c'est donc le protoplasma qui fournit la substance coagulante.*

Pour A. Schmidt (3), les tissus contiennent des substances zymoplastiques activant la coagulation en transformant la prothrombine en thrombine.

Pekelharing croit que ces substances sont du fibrinferment ou un de ses stades antérieurs. Cet auteur a extrait des tissus et de plasmas sanguins contenant de la prothrombine un *nucléoprotéide* qui uni, à la chaux, acquiert des propriétés fibrinoplastiques. Pour Lilienfeld (4), la substance coagulante : la *leuco-nucléine* n'est ni un ferment, ni un proferment.

Contejean (5), après avoir vérifié le fait qu'un extrait aqueux d'organe provoque la coagulation du sang in vitro, arrive, par

(1) Woolridge. Die Gerinnung des Blutes. *Leipzig*, 1891.
(2) Rauschenbach. *Thèse de Dorpat.* 1883.
(3) A. Schmidt. *Zur Blutlehre.* Leipzig 1892 et 1895.
(4) Lilienfeld. *Zeitschr. f. Physiol. chemie* 1895.
(5) Contejean. *C. R. de la soc. de Biologie* 1896.

des injections de ces extraits chez des chiens, à des résultats différents de ceux obtenus par Buchanan (1), Foa et Pellacani (2) : il obtient de l'incoagulabilité du sang.

Boggs (3) constate que les thrombokinases (substances coagulantes), et surtout la kinase du thymus, injectées, produisent immédiatement des thromboses généralisées dans le cœur et les veines. Des injections de gélatine, de lait, d'eau distillée n'ont pas donné de modifications de la coagulation.

Pour Spiro et Ellinger (4), *les susbtances coagulantes et anticoagulantes circulent dans le sang en un certain état d'équilibre.*

Conradi (5) a fait d'intéressantes recherches sur l'action des organes après antolyse aseptique. Il stérilise les organes dans l'eau bouillante puis les traite par de l'eau stérilisée pendant un ou deux jours. Il obtient une substance anticoagulante retardant, in vitro, la coagulation du sang de 10 minutes à plusieurs heures. (Jakobi) (6) préparait cette substance anticoagulante par antolyse antiseptique (addition de toluol).

Conradi fait remarquer que ce n'est pas le sang contenu dans les tissus qui active la coagulation, puisque les extraits d'organes exsangues ont la même action. Si l'on chauffe la substance coagulante à 100°, pendant cinq minutes ; son pouvoir coagulant est très diminué ; il disparaît après dix minutes d'ébullition. Le filtrage à travers une bougie de Chamberland produit les mêmes effets que la chaleur. L'auteur a prouvé que *la substance anticoagulante des organes passe facilement dans les liquides, tandis que la substance coagulante est retenue dans les éléments figurés.* Il n'a

(1) Buchanan. *The London Médic. Gazette*, 1845.
(2) Pellacani. *Malys. Jahresbericht*, 1884.
(3) Boggs. *Deutsch. Arch. f. Klin. Mediz.* Bd 79.
(4) Spiro et Ellinger. *Zeitschr. f. phys. chemie* 1897.
(5) Conradi. *Hofmeister's Beitr. z. chem. Physiol. und Pathol.* 1902.
(6) Jakobi. *Zeitschr. f. Physiol. chemie*.1900.

pas obtenu de substances anticoagulantes par autolyse du cerveau, de la moëlle osseuse, de l'estomac, du rein et du sang.

Conradi est *le premier qui ait démontré la présence de substances anticoagulantes dans les tissus.*

Pick et Spiro (1) ont, par digestion acide de plusieurs parenchymes, obtenu des liquides empêchant la coagulation du sang in vitro mais non in vivo.

A. Pugliese (2) a démontré que les extraits d'organes et de tissus, aussi bien que ceux de sang de chien et d'oiseau, présentent de remarquables caractères anticoagulants, que ces extraits empêchent in vitro, la coagulation, et que le sang du chien donne un extrait moins actif que le sang d'oiseau.

Un certain nombre de ces extraits contiennent des hémolysines en quantité plus ou moins forte. Pugliese a recherché l'action du sérum et des extraits aqueux et salins de muscles et de foie sur le sang rendu incoagulable par des extraits de parenchymes et de sang de chien ou d'oiseau. L'eau distillée eut une action très inconstante. Les sels de chaux ne déterminèrent pas de coagulation. Avec le sérum de chien ou les extraits de muscles ou de foie, la coagulation se produisit constamment.

De ses recherches Pugliese conclue que : *la substance anticoagulante est contenue dans le sang même soit des mammifères* (chiens) *soit des oiseaux* (chapon, dindon). *Les substances coagulantes peuvent se former dans le sang par destruction des éléments figurés. Les substances anticoagulantes sont versées dans le sang par les organes et les tissus, et plus spécialement, par le foie.* C'est la quantité de substance anticoagulante ou anthrombine qui détermine la durée de la coagulation du sang. Par exemple, le

(1) Pick et Spiro — *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, 1900-01.
(2) A. Pugliese. — *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, mai 1905.

sang des oiseaux en contient plus que le sang du chien.

Morawitz (1) n'admet pas, d'accord avec Fuld et Spiro, que les extraits d'organes contiennent du fibrinferment ou du zymogène, puisqu'ils ne font coaguler ni le plasma oxalaté ou fluoré, ni la solution de fibrinogène, ce que Woolridge avait déjà observé. Il en conclut que ces extraits contiennent un corps : la *thrombokinase* qui, se combinant avec une substance du sérum ou du plasma : le *thrombogène*, en présence de chaux, donne naissance au fibrinferment. L'origine du thrombogène ne serait pas encore connue. La thrombokinase proviendrait, chez les mammifères, des plaquettes sanguines surtout, chez les ovipares, des leucocytes. Mais pour Morawitz, cette kinase n'est nullement un ferment.

Nolf (2) a pu déterminer la coagulation d'une solution de fibrinogène en y ajoutant des extraits d'organes, mais les propriétés coagulantes de ces extraits disparaîtraient quand on les chauffe à 56°, pendant une demi-heure. Le même phénomène se produirait avec le sérum sanguin. Sérum et extraits contiendraient de la thrombine à l'état frais ; ils en sont de plus en plus dépourvus à mesure qu'ils vieillissent. Pour Nolf les tissus auraient surtout une influence thromboplastique.

Avec *l'extrait de rate*, Nolf a obtenu les résultats suivants: dose faible, l'extrait a déterminé une coagulation rapide de la solution de fibrinogène ; à dose forte il n'y eut pas de coagulation. Chauffé, l'extrait avait moins d'action. Les résultats furent les mêmes avec les *émulsions de lymphocytes*.

Les extraits de *foie*, de *rein* déterminèrent la coagulation du fi-

(1) Morawitz. *Biochem. Centralbl.* 1904. — *Ergeb. d. Physiol.*, 1905.

(2) Nolf. — *Arch. internat. de Physiol.* IV. — *Arch. internat. de Physiol.* I.

brinogène additionné de chaux ; l'extrait de *muscle* fut le plus souvent inactif.

Les extraits de *spermatozoides* de taureau furent sans action ; par contre les *extraits testiculaires* déterminèrent la coagulation les *hématies*, le *lait de vache*, la *salive de chien*, le *suc pancréatique* de chien, le *vitullus* d'œuf de poule, les *levûres*, les *microbes*, les *plaquettes du sang* n'eurent pas d'action nettement favorisante.

Loeb (1) appela *coaguline* la substance coagulante des tissus. En examinant l'action d'extraits aqueux d'organes sur des sangs différents (lapin, oiseau, tortue, etc) il arriva à cette conclusion qu'il y a une sorte de *spécifité de l'action coagulante des tissus*, que la coaguline d'un animal a un pouvoir coagulant plus fort sur le sang d'un animal de la même espèce ou d'une espèce voisine que sur ceux d'un animal d'une espèce toute différente. Pour lui la coaguline existerait dans tous les tissus, et à peu près dans les mêmes quantités. Elle agirait comme la thrombine et aurait besoin de calcium pour produire la coagulation.

Récemment, Horneffer (2) a repris l'étude des substances coagulantes et anticoagulantes de l'organisme et les conclusions de son travail furent 1° *les extraits d'organes contiennent une ou plusieurs substances activant énergiquement la coagulation du sang* ; ces substances agissent mais d'une façon inconstante sur le sang rendu incoagulable par injection de peptone ou de sang hétérogène ; chaque organe renferme une quantité donnée de ces substances, mais cette quantité varie suivant les espèces ; ces substances se retrouvent dans le liquide obtenu après une circulation artificielle dans le foie ou le poumon ; cette substance coagulante ar-

(1) Loeb. *Virchow's Archiv. Bd* 176.

(2) Horneffer. Recherches sur les substances de l'organisme qui activent ou qui retardent la coagulation du sang. *Thèse Genève*, 1908.

rête rapidement les hémorragies en nappe, en provoquant la coagulation presque instatanée du sang.

2° *Il existe dans le sang des substances anticoagulantes* dont l'antithrombine, sécrétée par le foie, est le type ; les tissus, pris immédiatement après la mort, ne contiennent pas de substances anticoagulantes obtenue par le procédé Pugliese ; ils n'en contiennent qu'après un contact prolongé avec l'eau, et probablement par suite d'une autolyse ; l'injection, à des lapins, de la substance anticoagulante, préparée selon la méthode de Pugliese, a une action variable sur la coagulabilité du sang ; tantôt elle l'augmente, tantôt elle la diminue.

En résumé, pour Pekelharing, Huískamp, Delezenne, Loeb, les tissus contiennent le fibrinferment ou des corps agissant de même.

Pour A. Schmidt, Arthus, ils ne contiennent pas de fibrinferment et jouent un role fibrinoplastique. Pour Morawitz, ils contiennent une kinase favorisant la transformation du proferment.

Pour Nolf, ils ont surtout une action thromboplastique et favorisent par leur présence la coagulation

Nous avons étudié systématiquement le rôle des extraits d'organes en général sur le sang d'individus normaux (hommes et animaux), et sur le sang d'hémophiles. (Voir les tableaux récapitulatifs), puis nous avons recherché le rôle que pouvait jouer chaque organe en particulier sur la coagulation du sang.

Les extraits d'organes avaient été préparés de la même façon que les extraits de sangsues. On pesait dix centigrammes d'une de ces poudres que l'on mettait à macérer dans deux centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1000. Dans chaque tube, destiné à recueillir le sang, on mettait deux gouttes du filtrat de chaque extrait. Nous nous étions assuré auparavant par des expériences de contrôle, que des doses différentes d'extraits ajoutés pouvaient faire varier la coagulation dans des limites données, mais qu'un même extrait

agissait toujours dans le même sens, Nous avons de même, pour simplifier les manipulations, pesé des doses égales de tous les extraits, mais après nous être assuré que si l'on prenait des quantités d'extraits correspondant à un même poids d'organe, les résultats seraient identiques. Enfin nous n'avons tenu compte pour juger de l'action des extraits, que des variations du temps de la coagulation égales ou supérieures à dix minutes.

1° Action des extraits d'organes sur le sang des animaux normaux.

A. — Action sur le sang du lapin.

Le sang prélevé à la carotide du lapin, à l'aide d'une canule introduite dans le vaisseau, était reçu dans un tube analogue à ceux que l'on emploie pour l'étude de la coagulation du sang. Dans chacun de ces tubes avaient été déposées deux gouttes d'une macération d'un extrait d'organe.

Les résultats obtenus avec le sang du lapin normal furent les suivants :

1° les extraits d'organes n'agissent pas tous de la même façon: les uns (testicule, thymus, rein, thyroïde, rate, estomac, hypophyse lobe antérieur, ovaire, foie, pancréas, surrénale, muscles et sérum) furent sans action ou montrèrent une action variable ; les autres (lobe postérieur de l'hypophyse de bœuf surtout) accélèrent la coagulation ; d'autres enfin (l'intestin) déterminent un retard appréciable de coagulation.

2° les doses d'extraits et leur provenance animale (bœuf, veau, porc, mouton, lapin) semblent avoir peu d'importance. Il semble cependant que les organes du lapin accélèrent d'une façon plus manifeste la coagulation du sang du lapin.

B. — Action sur le sang du chien normal.

Chez le chien, les résultats obtenus furent identiques à ceux obtenus chez le lapin. Cependant le lobe antérieur de l'hypophyse de bœuf a paru retarder plus la coagulation du sang de chien qu'il ne l'avait fait pour le sang de lapin.

En somme, chez le lapin comme chez le chien, l'intestin retarde beaucoup, in vitro, la coagulation du sang, le lobe postérieur de l'hypophyse l'accélère au contraire, et il semble que dans cette action, le lobe postérieur soit l'antagoniste du lobe antérieur de l'hypophyse qui retarde plutôt la coagulation.

2° Action des extraits d'organes sur le sang de l'homme.

A) Individus dont le sang a une coagulation à peu près normale.

Le sang, prélevé à la veine du pli du coude, était reçu, à raison de 3 centimètres cubes par tube, dans des petites éprouvettes analogues aux précédentes) de quatre centimètres de haut et de dix millimètres de diamètre, contenant deux gouttes de la macération filtrée de chaque extrait.

Dans ces conditions nous avons vu que (Obs. XLIII à LVIII).

1° les extraits d'organes n'agissent pas tous de la même façon sur le sang des individus considérés comme à peu près normaux (seize observations) ou chez qui la coagulation peut être considérée comme normale ; les uns déterminent un retard constant de coagulation, ce sont : le corps thyroïde, la rate, l'estomac, l'intestin (duodénum), le foie, le pancréas, les surrénales, l'hypophyse totale de mouton, et le lobe antérieur de l'hypophyse de bœuf ; d'autres agissent dans des sens divers (ovaire, testicule, rein, thymus) ; d'autres enfin accélèrent considérablement la coagulation, ce

sont : le lobe postérieur de l'hypophyse de bœuf et le sérum. *L'extrait d'intestin mérite une mention spéciale, car, in vitro, il a pu retarder la coagulation du sang de une heure à cinq heures.*

2° les doses d'extraits et leur provenance animale (bœuf, veau, mouton, porc, lapin, coq, etc.) semblent avoir peu d'importance.

B) Hémophiles

Nolf, Morawitz et Lossen ont étudié l'action des extraits d'organes sur le sang des hémophiles. Pour Nolf, l'extrait de rate, pour Morawitz celui de rein corrigent de façon complète l'anomalie de coagulation et ces deux auteurs, généralisant leur résultat à tous les organes sur cette expérience, concluent l'un, que le vice hématique est un manque de thrombokinase, l'autre, que l'incoagulabilité résulte d'un déséquilibre entre les colloïdes normaux du sang auquel peut remédier l'adjonction de substances zymo ou thromboplastiques.

Nous avons repris cette étude, non pas sur un hémophile, mais sur neuf malades (quatre hémophiles héréditaires, cinq hémophiles spontanés) en utilisant des extraits de la plupart des organes (Voir les tableaux).

De l'ensemble de ces expériences nous pouvons conclure que :

1° les extraits d'organes n'agissent pas tous de la même façon sur le sang des hémophiles; les uns déterminent un retard constant de coagulation, ce sont : le corps thyroïde, la rate, l'estomac, l'intestin (duodenum), le foie, le pancréas, les surrénales, l'hypophyse totale de mouton et le lobe antérieur de l'hypophyse de bœuf ; d'autres agissent dans des sens divers (ovaire, testicule, thymus, rein) ; d'autres enfin corrigent le retard de coagulation, ce sont : le lobe postérieur de l'hypophyse de bœuf et le sérum.

2° les doses d'extraits et leur provenance animale semblent avoir peu d'importance.

3° les sangs des hémophiles familiaux (Obs. XXXIII, à XXXVII) et des petits hémophiles spontanés (Obs. XXXVIII à XLII) paraissent s'être comportés de la même façon vis-à-vis des extraits.

De l'ensemble de toutes ces recherches, nous pouvons déduire que, sur un sang normal (homme, chien ou lapin) ou sur un sang d'hémophile, l'action des extraits d'organes n'est pas constante, sauf cependant pour l'intestin, (duodenum), qui a toujours déterminé un retard de coagulation, et pour le lobe postérieur de l'hypophyse de bœuf et le sérum qui ont toujours semblé au contraire accélérer la coagulation.

II. ROLE DES DIFFÉRENTS ORGANES ENVISAGES EN PARTICULIER SUR LA COAGULATION DU SANG

Trois ordres de faits peuvent servir à démontrer le rôle de chaque organe sur la coagulation du sang : les recherches physiologiques et expérimentales, les faits cliniques et les résultats thérapeutiques. Nous réunirons ensemble ces 3 sortes d'arguments chaque fois qu'il nous sera possible de le faire.

1° Le Foie.

Doyon (1) et ses élèves ont prouvé, d'une façon remarquable, le rôle du foie sur la coagulation du sang, soit en faisant l'ablation de cet organe (Doyon et Cl. Gautier (2), Doyon et Kareff (3), soit en déterminant des lésions hépatiques

(1) Doyon et Kareff. Effet de l'ablation du foie sur la coagulabilité du sang. *C. R. Soc. Biologie*, 16 avril 1904. *C. R. Acad. des Sciences*, 18 avril 1904.

(2) Doyon. — Modifications de la coagulation du sang consécutives à la destruction du foie. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1905 p. 639.

(3) Doyon et Cl. Gautier. Extirpation du foie et incoagulabilité du sang chez la grenouille. *C. R. Soc. Biologie*. 23 mars 1907.

par l'ingestion de chloroforme (Doyon et Billet (1), Doyon et Policard), de phosphore (Doyon, Morel et Kareff (2), ou d'acide arsénieux (Doyon et Policard) (3), soit par l'injection de sérum hépatotoxique (Doyon et Petitjean) (4) ou de bile (Doyon et Gautier) (5) dans la veine mésaraïque ou dans le canal cholédoque, soit en déterminant l'anémie artérielle du foie (Doyon et Gautier) (6).

Dans tous ces cas, on observe un retard de la coagulation ou une incoagulabilité du sang ainsi qu'une diminution ou une disparition du fibrinogène. En même temps surviennent chez les animaux en expérience des hémorragies : l'application du mors entraîne un saignottement continu des lèvres et des gencives ; une diarrhée sanguinolente apparaît ; chez les chiens intoxiqués par le phosphore on trouve des hémorragies multiples dans le mésentère, l'intestin, l'estomac, le pancréas, le thymus.

(1) Doyon. Incoagulabilité du sang provoquée par le chloroforme. Rôle du foie *C. R. Soc. Biologie.* 7 janvier 1905. et 15 avril 1905. Accidents post-anesthésiques. Incoagulabilité du sang et nécrose du foie consécutives à l'anesthésie chloroformique. *C. R. Soc. de Biol.* 1909 n° 6. Doyon et Policard. Lésions hépatiques déterminées par le chloroforme. *C. R. Soc. Biol.* 1909 n° 6. Doyon et Billet. Action élective du chloroforme sur le foie. *C. R. Acad. des sciences.* 8 mai 1905. *C. R. Soc. Biologie.* 20 mai 1905.

(2) Doyon, Morel et Kareff. Action du phosphore sur la coagulation du sang. Origine du fibrinogène. *C.R. de Biologie.* 18 Mars 1905.

(3) Doyon et Policard. Intoxication suraiguë par l'acide arsénieux. Rapports entre les lésions hépatiques et la teneur en fibrine du sang. *C. R. Soc. Biologie.* 1909 n° 7.

(4) Doyon et Petitjean. Lésions hépatiques et modifications de la coagulabilité du sang provoquées par l'injection de sérum hépatotoxique. *C. R. Soc. Biologie.* 4 mars 1905

(5) Doyon et Gautier. Action comparée de la bile sur la coagulabilité du sang et sur la pression artérielle. Importance de la voie d'introduction. *C. R. Soc. Biologie.* 8 mai 1909. Effets des injections successives de peptone et de bile sur la coagulabilité du sang. *C. R. Soc. Biologie.* 5 juin 1909. Mode d'action de la bile sur le foie. Comparaison avec la peptone. *C. R. Soc. biol.* 29 mai 1909.

(6) Doyon et Gautier. Modifications de la coagulation du sang consécutive à l'anémie artérielle du foie. *C. R. Soc. Biol.* 21 déc. 1907. 18 janvier 1908.

Apert (1) a constaté des ecchymoses coïncidant avec des lésions hépatiques chez des cobayes nourris avec du pain arrosé de liqueur de Fowler, puis inoculés de bacille d'Eberth. Grenet (2) a pu déterminer du purpura chez des lapins auxquels il avait lié temporairement le pédicule hépatique et injecté dans le canal rachidien du sang d'hémophiles ou de purpuriques.

On peut donc admettre avec Doyon et ses élèves, avec Nolf (3), que *le foie sécrète le fibrinogène et que ses lésions entraînent un retard ou une disparition de la coagulation du sang en même temps qu'apparaît une tendance hémorragipare.*

Ces faits se retrouvent en clinique. De tout temps, depuis Hippocrate et Galien, on a signalé la tendance aux hémorragies des hépatiques.

Ces hémorragies se montrent surtout : *a*) dans les maladies frappant dès le début principalement et parfois même exclusivement le foie (ictère grave, cirrhoses, oblitérations prolongées du cholédoque) dans certaines infections et intoxications générales, lorsque le foie est affecté, (Fièvre jaune, dysenterie, rougeole, variole, scarlatine hémorragiques, etc.)

Pour expliquer ces hémorragies, on a invoqué la gêne mécanique de la circulation, les lésions vasculaires : J. Teissier (4), rappelant le rôle antitoxique du foie pensait que le foie malade ne détruit plus les substances toxiques qui s'éliminent par la muqueuse intestinale. Ces substances produiraient des lésions vasculaires susceptibles d'aboutir plus tard à l'hémorragie.

(1) Apert. *Th. Paris*, 1897.

(2) Grenet. *Soc. de Biologie*, 1903.

(3) Nolf. Des modifications de la coagulation du sang chez le chien après extirpation du foie. *Arch. internat. de Physiologie*. 1905.

(4) J. Teissier. *Congrès français de médecine de Bordeaux*. 1895, (Rapports de l'intestin et du foie et pathologie).

Doyon a montré que *l'apparition et la gravité des hémorragies chez les hépatiques sont en relation avec la diminution ou la disparition du fibrinogène du plasma et par conséquent avec le retard de coagulation du sang*. Doyon admet en même temps des lésions possibles des vaisseaux expliquant les hémorragies spontanées des hépatiques.

Morawitz et Bierich (1) ont cherché à élucider la pathogénie des hémorragies cholémiques. Les auteurs rappellent que l'ictère, en lui-même, ne joue pas un rôle prépondérant dans la production des hémorragies, puisque cette complication peut ne pas survenir dans le cas d'ictère intense et se présenter, au contraire, quand l'ictère est moins prononcé. La présence de bile ou d'acides biliaires ne saurait donc constituer le facteur essentiel de cet état hémophilique.

Pour Morawitz et Bierich, comme pour Al. Schmidt, le pouvoir anticoagulant de la bile serait dû aux acides biliaires, qui auraient une action non spécifique, mais analogue à celle des solutions salines.

Les auteurs ont étudié la coagulation du sang chez cinq malades atteints d'ictère grave. Chez deux des cinq ictériques, la vitesse de coagulation resta dans les limites normales et cependant l'un des deux eut un ictère extrêmement marqué. Chez les trois autres, la coagulation ne se fit qu'au bout d'une heure et plus.

Pour Morawitz et Bierich, il ne s'agissait pas chez eux d'un manque de fibrinogène, mais plutôt d'un manque de thrombokinase.

(1) P. Morawitz et R. Bierich. *Arch. f. experim. Pathol. und. Pharmacol.* 1906 LVI. 1-2.

Ces auteurs admettent aussi des lésions des parois des vaisseaux.

Perrin (1) a conclu de ses recherches sur la coagulation du sang des hépatiques, que la vitesse de coagulation, ordinairement faible dans les périodes d'insuffisance hépatique, s'améliore, en même temps que l'anémie et les fonctions hépatiques, sous l'influence de l'opothérapie, quoique cette amélioration de la coagulabilité ne soit pas constante. La tendance aux hémorragies paraît être généralement en rapport avec la vitesse de coagulation.

Ces conclusions confirment les recherches de Heidenhain, Contejean, Mairet et Vires, (2), Gilbert et Carnot (3).

Ch. Esmein (4) a rapporté le cas d'un enfant de 16 ans qui avait été pris, depuis un an, d'épistaxis rebelles, sans qu'une lésion du nez ou du pharynx puisse expliquer ces hémorragies. L'enfant qui ne présentait aucun antécédent familial, mourut d'une épistaxis que rien ne put arrêter. A l'autopsie, l'auteur trouva un léger degré de sclérose du rein, quelques lésions post-hémorragiques des organes hématopoiétiques et surtout des lésions centrolobulaires du foie, avec nécrose totale, en ce point, des noyaux et des protoplasmes, et dégénérescence granulo-graisseuse ; en somme : les lésions hépatiques que l'on rencontre dans l'intoxication lente par le chloroforme et l'huile phosphorée, et Doyon a montré que l'ablation ou la lésion élective du foie déterminait l'incoagulabilité du sang et la disparition du fibrinogène. Esmein fait de ce cas une hémophilie acquise d'origine hépatique et fait remarquer que les hémorragies sont connues chez les hépatiques, mais chez ceux

(1) M. Perrin. Etude critique des modifications du sang au cours des cirrhoses du foie. *Archives générales de médecine*. N° 3 Mars 1908.

(2) Mairet et Vires. — *Arch. de Physiologie*, 1897

(3) Gilbert et Carnot. — Les fonctions hépatiques. P. Carnot. La médication hémostatique.

(4) Ch. Esmein. — Note sur l'anatomie pathologique de l'hémophilie. *Arch. des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1908, p. 532.

qui ont une maladie avérée du foie déterminant son insuffisance. Dans le cas qu'il publie, il s'agit, au contraire, d'une lésion hépatique latente, et peut-être pourrait-on ainsi expliquer, d'après cet auteur, l'origine de certaines hémophilies acquises.

Dernièrement enfin, A. Broca et P. Emile Weil (1), étudiant les complications hémorragiques de l'appendicite, dues dans certains cas à un véritable état hémorragipare, incriminent le foie comme capable de provoquer cet état hémophilique.

Nous avons eu l'occasion d'observer un malade atteint de cirrhose de Laennec avec hémorragies. (Obs. LII). Le sang examiné une première fois coagula en 58 minutes. Deux gouttes d'extrait de foie ajouté au sang le firent coaguler en 12 minutes.

Ce malade fut soumis à l'opothérapie et le sang, prélevé à deux reprises (un mois et deux mois après le premier examen) coagula en dix minutes, en même temps que disparaissaient les hémorragies.

Le foie a donc une action marquée sur la coagulation du sang.

2° Le Rein

Le rein joue certainement, par sa sécrétion interne, un rôle sur la coagulation du sang.

J. Meltzer et W. Salant (2) ont montré que chez les lapins néphrectomisés, il y a un retard de la coagulation du sang qui, dans un cas, ne s'est faite qu'au bout de 75 minutes, le sang ayant été prélevé 42 heures après la double néphrectomie. Les auteurs rappellent

(1) Broca et P. Em. Weil. — Les complications hémorragiques de l'appendicite. *Presse Médicale*, n° 1. 2 janvier 1909.

(2) J. Meltzer and William Salant. On the clotting (coagulation) of the blood of nephrectomized rabbits. *Journal of Médical research*, 1904.

qu'en clinique on observe un retard de coagulation dans les néphrites et l'éclampsie.

P. Emile Weil et O. Claude (1) ont recherché les troubles de la coagulation du sang dans les néphrites s'accompagnant d'hémorragies.

Chez quatre malades, dont deux ne présentaient qu'une violente hématurie, le troisième une forte épistaxis, le quatrième à la fois des épistaxis et une hématurie, les auteurs ont observé des anomalies de coagulation : retard de coagulation, (20 à 30 minutes) sédimentation spontanée, coagulation plasmatique, mais ils se demandent si les altérations rénales agissent sur la coagulation directement ou par l'intermédiaire d'altérations du foie, ces retentissements interglandulaires étant habituels (lésions du foie dans l'urémie, lésions du rein dans l'ictère grave et l'insuffisance hépatique).

3° L'intestin.

Roger et Garnier (2), injectant des extraits de l'iléon et de l'appendice, ont vu se produire une coagulation du sang dans le cœur. Ils l'attribuent surtout à la présence, dans l'extrait injecté, de cellules lymphoïdes.

Nous avons expérimenté avec de l'extrait d'intestin grêle (duodenum). Comme dans toutes les expériences, où nous recherchions le rôle d'un organe sur la coagulation du sang, nous avons pesé une certaine quantité de l'extrait de l'organe (2 grammes en géné-

(1) P. Emile Weil et O. Claude. Les hémorragies et les troubles de coagulation du sang dans les néphrites. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 19 avril 1907.

(2) Roger et Garnier. *C. R. de la Soc. de biologie.* 1908.

ral, et nous la faisions macérer dans 10 centimètres cubes de sérum physiologique, puis nous injections le filtrat.

L'injection de 50 centigrammes d'extrait n'a donné aucun résultat (obs. 84), mais l'injection de 2 grammes d'extrait a donné des coagulations de 15 à 20 minutes (prise de sang un quart d'heure après l'injection) et de 3 heures (prise de sang 25 minutes après l'injection), au lieu d'une coagulation de 12 minutes. (Obs. 85)

On obtient donc exactement in vivo ce qui a été trouvé in vitro.

4° Le Poumon

Doyon, Morel et Kareff (1) ont montré que le tissu pulmonaire empêche la coagulation du sang. Le fibrinogène disparaît au contact du tissu pulmonaire. Le fluorure de sodium empêche l'action du tissu pulmonaire. D'autre part, les circulations artificielles à travers le poumon ne rendent pas le sang incoagulable, et le suc pulmonaire, obtenu après congélation et broyage du poumon, ne diminue pas la coagulabilité du sang.

Horneffer (2) pense que le broiement du sang avec le poumon ressemble à un battage du sang : il n'y aurait alors rien d'étonnant à ce qu'on ne trouvât plus de fibrine dans le sang incoagulé. Cependant Pawlow (3) a constaté que si on limite la circulation au cœur, aux vaisseaux pulmonaires et au poumon, le sang perd ra-

(1) Doyon, A. Morel et Kareff. Action du tissu pulmonaire sur la coagulation du sang. *C. R. Soc. Biologie*, 15 avril 1905, A propos de l'action du poumon sur la coagulation du sang C. R. *Soc. Biologie*, 20 mai 1905.

(2) G. Horneffer. *Thèse Genève*. 1908.

(3) Pawlow. Einfluss des vagus auf die linke Kammer *Arch. Phys.* 1887.

pidement sa coagulabilité, ce qu'ont vérifié Bohr (1) et Frédéricq (2) Récemment Myer Solis-Cohen (3) a étudié la coagulation du sang chez les tuberculeux pulmonaires présentant des hémoptysies, et il a trouvé, dans ces cas, un retard appréciable de coagulation.

Ces faits expliqueraient les résultats thérapeutiques que Launois (4) a obtenus et consignés récemment dans une leçon faite dans son service. Le meilleur traitement, des hémoptysies, et nous avons pu nous en convaincre dans une série de cas, serait, d'après cet auteur, les injections de sérum humain ou animal, qui amèneraient rapidement la cessation des hémorragies (la méthode demeure évidemment inefficace lorsqu'il s'agit de la rupture des petits anévrysmes de Rasmussen à la période cavitaire).

5° Le corps thyroïde et l'hypophyse.

La coagulabilité du sang des hypothyroïdiens est diminuée. Cette diminution est bien plus accusée en ce qui concerne le sang des animaux à qui l'on a pratiqué l'ablation des parathyroïdes. Dans l'un et dans l'autre cas, on ramène le sang à sa coagulabilité normale en administrant au malade, ou aux animaux opérés, de la thyroïdine.

La médication thyroïdienne fut donc instituée pour rendre au

(1) Bohr. Ueber die Respiration nach injection von Pepton und Blutgelinfuss und über die Bedeutung einzelner organe für die Gerinnbarkeit des Blutes. *Centralbl. f. physiol.* 1888.

(2) Fredericq. Article Coagulation du sang in *Dictionnaire de physiologie de Richet* 1898.

(3) Myer Solis Cohen. The coagulability of the blood in pulmonary tuberculosis, *Médical Record*, 27 février 1909.

(4) Launois. Les applications du sérum de Roux dans un service de médecine *Gazette des hôpitaux*. 15 juin 1909.

sang des hémophiliques sa coagulabilité normale. Dejace (1), Siddal (2), Jones (3) en ont obtenu de bons résultats.

William F. Taylor (4) a rapporté trois cas d'hémophilie, dont un avec purpura, qui furent remarquablement améliorés par cette médication. Ce traitement continué longtemps réduisit la durée de la coagulation de onze minutes et demie à deux minutes.

Carrière (5) a essayé aussi ce traitement et, il admet que le suc thyroïdien ne modifie qu'à peine la coagulabilité du sang.

P. Emile Weil nous a dit avoir essayé, dans un cas d'hémophilie, l'opothérapie thyroïdienne sans aucun résultat. La coagulation du sang ne fut d'ailleurs aucunement influencée.

Le corps thyroïde a eu, dans nos expériences, la même action que le lobe antérieur de l'hypophyse qui semble d'ailleurs agir tout à fait en antagoniste du lobe postérieur, celui-ci déterminant in vitro et dans tous les cas, une accélération très marquée de la coagulation tandis que le lobe antérieur produit un retard (6).

6° Le Thymus

Le suc de thymus fut surtout employé par Carrière comme moyen thérapeutique. Ce suc diminue presque constamment, mais très légèrement, le temps de coagulation du sang.

(1) Dejace. Un cas d'hémophilie traité avec succès par le corps thyroïde. *Méd. moderne* 1897. *Journal de clinique et thérapeutiques infantiles*, 1896.

(2) Siddal. The treatment of the hémophil. *Brit. med. Journ.* 1899.

(3) Jones. Suc thyroïdien dans l'hémophilie *Brit. med. Journ.* 1900.

(4) William F. Faylor. L'emploi interne de l'extrait thyroïdien chez les hémophiliques. *The Monthly Cyclop.* Juillet 1905.

(5) Carrière. Hémophilie. *Rapport au Congrès de Médecine de Paris*, 1907.

(6) P. Em. Weil et Boyé. Actions différentes des lobes hypophysaires sur la coagulation du sang chez l'homme et chez le lapin. *C.R. Soc. de Biologie*, 23 octobre 1909.

Rappelons que les auteurs qui ont injecté des macérations de thymus ont obtenus des coagulations intra-vasculaires.

Quant à nous, nous n'avons pas obtenu in-vitro de résultats intéressants à signaler.

7° Les capsules surrénales

B. Moore et C. Purinton (1) ont montré que si l'on faisait l'ablation des deux surrénales sur un animal d'expérience, la mort survenait rapidement et que l'on trouvait des caillots dans le cœur droit et dans la veine cave. Hogner (2), Milligan (3), Francis (4), Gondissen (5), ont, en pratiquant l'opothérapie surrénale, obtenu des résultats dans certains cas d'hémophilie.

Pour Carrière, le suc de surrénale agit dans le même sens que le suc de thymus, c'est-à-dire qu'il diminue légèrement la durée de la coagulation du sang.

8° L'Ovaire

Pinzani (6) a montré que l'ovaire joue un rôle dans la compo-

(1) B. Moore et C. Purinton. On cardiac thrombosis following complete removal of the suprarenal glands. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* 1900.

(2) Hogner Hæmoph. diagnosed by means of suprarenal le extract. *J Eye, Ear a. throat Ten*, Balt, 1900.

(3) Miligan. Suprarenal extract as a hæmostatic in hœm. *Brit. Med. Journ.* 1902.

(4) Francis. A cose of hœmoph. treated by adrenaline *Brit. Med. Journ.* 1904.

(5) Gondissen. Ueber die blutstillende Wirkung des Paranephrin-Merck beochtet. *Berl. Klin Woch.* 1905.

(6) E. Pinzani. Recherches expérimentales sur quelques modifications apportées par la castration ovarique dans l'échange matériel et dans la constitution du sang. *Arch. italiennes, biologie.* 1899.

sition du sang et que la castration entraîne des modifications de la crase sanguine.

Birnbaum et Osten (1) ont recherché si le sang de la femme n'a pas, pendant la menstruation, une coagulabilité moindre. On admettait que l'absence de caillots dans le sang menstruel s'expliquait par l'alcalinité du mucus cervical s'opposant à la coagulation. Les auteurs ont montré que cette explication était fausse, car ils ont constaté que le sang coagulait plus rapidement quand on l'additionnait des mucosités en question. Ils ont mesuré la coagulabilité du sang en employant le procédé de Morawitz et ont été amené à conclure que *pendant la période menstruelle, le sang de la femme est doué d'une coagulabilité près de deux fois moindre que celle qui est observée en dehors de cet état.*

Nous avons étudié aussi la coagulation du sang à différentes périodes de la vie génitale de la femme.

Nous avons pris du sang à des femmes avant et après leur accouchement. Sur douze cas ainsi observés, nous n'avons jamais noté qu'une accélération sensible de la coagulation après la délivrance, ce qui peut s'expliquer par l'hémorragie physiologique qui accompagne tout accouchement. Highton Fox (2) a obtenu les mêmes résultats que nous.

Dans d'autres cas, nous avons examiné le sang avant et après la castration. Nous n'avons jamais remarqué de variations bien nettes, mais nous devons faire remarquer que le séjour peu prolongé des opérées à l'hôpital (20 jours) et que la difficulté de les faire revenir, une fois guéries, nous mettaient dans l'impossibilité d'étudier la coagulation de leur sang pendant un temps suffisam-

(1) R. Birnbaum et A. Osten. Recherches sur la coagulation du sang pendant la menstruation. *Arch. f. Gynakol.* 1905.

(2) Highton Fox. De la coagulabilité du sang dans l'état puerpéral. *Lancet* 11 janvier 1908.

ment long. Signalons toutefois que le Pr Chantemesse (1) montré que « le sang des malades atteintes de fibromes utérins, à la veille de l'opération, présentait toujours une coagulabilité d'un tiers plus forte qu'à l'état normal ».

Nous avons recherché d'autre part les temps de coagulation chez des femmes qui avaient été ovariotomisées depuis un certain temps, qui avaient passé la ménopause, ou qui présentaient des symptômes d'insuffisance ovarienne.

Une de nos observations nous a paru intéressante à cet égard. La malade de l'observation XLIX était une insuffisante ovarienne nette et le temps de sa coagulation était, le 12 Janvier 1909, de 7 minutes. Pendant deux mois, cette malade fut soumise à l'opothérapie ovarienne ; les règles reparurent, les malaises se dissipèrent et l'examen du sang, pratiqué le 1er avril 1909, donne un temps de coagulation de quatorze minutes. Il semble donc que, dans ce cas, l'opothérapie ovarienne ait déterminé une diminution de la coagulabilité, en même temps que réapparaissaient les règles, ce qui semblerait montrer que l'ovaire en période d'activité (règles) rend le sang moins coagulable que normalement. Les hémorragies menstruelles ramèneraient le temps de coagulation à la normale.

Le Testicule.

Salvioli (2) avait préparé, en injectant des spermatozoïdes, des sérums spermatotoxiques pour le bœuf, le chien, le chat, le

1) Chantemesse. Coagulation et décoagulation du sang dans les veines. Prophylaxie de la phlébite et de l'embolie. *Bulletin médical*, 13 janvier 1909.

2) Salvioli. Sur l'action des injections intra-veineuses d'extraits de testicule de l'homme sur la coagulation du sang et sur la valeur spermatotoxique des sérums. *Gazetta degli ospedali e delle cliniche*, 1902.

cobaye, etc. Il a vu, qu'en faisant des injections intra-veineuses de ces sérums, il obtenait le même résultat qu'avec les injections de peptone : le sang restait liquide plusieurs heures après l'injection.

A notre tour nous avons réalisé l'expérience suivante : ayant étudié la coagulation du sang d'un lapin mâle (le temps de coagulation était de six minutes), nous avons castré ce lapin, puis deux jours après cette castration, nous examinâmes à nouveau la coagulation qui se fit en dix-huit minutes, c'est-à-dire avec douze minutes de retard, après une sédimentation assez marquée (1/4), et qui ne fut suivie d'aucune rétraction. Or il est très rare d'observer la sédimentation et l'irrétraction du caillot chez le lapin. *Nous constatons que l'ablation des testicules a déterminé, chez le lapin, des troubles de la coagulation.*

Nous avons d'autre part étudié la coagulation du sang chez les malades présentant de l'insuffisance testiculaire.

L'observation LIII concerne un malade, vieil hémiplégique, âgé de 52 ans. Le temps de coagulation était, le 1er février 1909, de treize minutes. L'addition au sang de deux gouttes de macération filtrée de testicule déterminait la coagulation en onze minutes. Ce malade fut soumis, pendant deux mois, à l'opothérapie testiculaire, et le 21 juillet 1909 nous trouvions comme temps de coagulation, huit à neuf minutes seulement.

Chez un monorchide présentant des symptômes d'insuffisance testiculaire (Obs. LVII) nous avons vu le sang coaguler en vingt-quatre minutes.

Enfin chez un malade atteint de tuberculose testiculaire ayant entraîné la fonte des deux testicules, nous avons noté une coagulation de dix-huit minutes avec sédimentation légère.

DISCUSSION ET CONCLUSION

La seule conclusion possible après cet exposé c'est que le sang paraît être soumis dans l'organisme à deux influences : l'une qui tend à diminuer sa coagulabilité, l'autre qui tend au contraire à l'exalter.

C'est une sorte d'équilibre entre ces influences qui fait que le sang n'est ni trop, ni trop peu coagulable. Mais que l'une de ces influences vienne à primer l'autre et dès lors nous verrons survenir l'excès ou le manque de coagulabilité.

Nous nous sommes donc attaché à rechercher d'une part, si chez des insuffisants glandulaires, nous trouvions des variations de la coagulabilité, et d'autre part si, chez les hémophiles, nous pouvions noter des troubles d'insuffisance organique.

Nous avons déjà mentionné les résultats que nous avions obtenu dans certaines *insuffisances simples* : un retard net de la coagulation dans l'insuffisance testiculaire, dans l'insuffisance hépatique et dans l'insuffisance rénale, des résultats inconstants, au point de vue clinique, pour ce qui concerne le corps thyroïde, les capsules surrénales, l'hypophyse, le thymus, enfin plutôt une accélération de la coagulation dans le cas d'insuffisance ovarienne.

Nous avons recherché encore comment se faisait la coagulation du sang dans des cas d'*insuffisance pluriglandulaire* et à cet égard, l'observation LIX, nous a paru intéressante.

Il s'agissait d'un homme âgé de 38 ans qui était entré à l'hôpital Lariboisière, dans le service du Dr Galliard, le 16 août 1909, pour des hématémèses durant depuis le mois de juin 1909. Chez ce malade, l'obésité s'était prononcée depuis dix ans au point qu'il pèse actuellement 101 kilogr. pour une taille de 1 m. 68. Sa figure a un aspect infantile très net ; la barbe, les cheveux sont clairsemés. Sur le tronc, les membres, le pubis on ne trouve que quelques poils. Les téguments sont très épaissis. Le corps thyroïde paraît

normal, autant que la palpation difficile permet d'en juger. Par contre, et quoique le malade ait eu des enfants,il y a une atrophie testiculaire très marquée, chaque testicule n'étant pas plus gros qu'une petite amande. Le sang, prélevé le 17 août 1909, s'est coagulé en vingt-huit minutes. Ce malade fut soumis, pendant un mois et demie, à l'opothérapie thyroïdienne et testiculaire et un nouvel examen de sang, fait le 30 septembre, a donné un temps de coagulation de quinze minutes. Les hémorragies étaient complètement disparues à cette date et nous avons noté, en interrogeant le malade, qu'il avait présenté depuis dix ans des épistaxis assez fréquentes et assez longues et que le moindre choc déterminait des ecchymoses appréciables. La sœur du malade, qui présente un certain état d'embonpoint, mais qui avait été hystérectomisée pour un fibrome, avait un temps de coagulation d'un quart d'heure. Le père du malade qui était très gros avait eu aussi des épistaxis fréquentes. Par contre un frère du malade, qui est bien portant mais très maigre, et dont les testicules sont normaux,avait une coagulation se faisant en six minutes et n'avait jamais eu aucune hémorragie.

Sur les quatres observations d'*hémophilie* que nous publions nous avons pu, dans trois cas, noter des troubles glandulaires cliniquement appréciables.

Dans l'observation LX, il s'agit d'une femme nettement hémophile, qui, ayant eu toujours des hémorragies, vit cependant ces hémorragies augmenter depuis sa ménopause, survenue il y a 6 ou 7 ans. Mais cette malade étant en même temps une hépatique. il est difficile de conclure.

Dans l'observation LXI, il s'agit d'une malade qui présenta d'abord des épistaxis et des hématémèses très abondantes qui, dès l'apparition des règles, furent remplacées par des hémorragies durant huit, dix, douze jours Ces hémorragies cessèrent il y a deux

ans, en même temps que le caractère changeait, devenait sombre, et que la malade avait des malaises « comme si son retour d'âge allait venir, disait-elle ». Les règles durent aujourd'hui un jour ou deux au maximum, sont très peu abondantes et s'accompagnent de troubles généraux qui obligent la malade à rester au lit. Les troubles d'insuffisance ovarienne sont nets chez cette malade. Or, sa coagulation se faisait en vingt minutes au minimum, au moment de ses épistaxis et de ses métrorragies. Actuellement la coagulation se fait en dix minutes.

Une autre observation nous paraît encore intéressante. Une femme (obs. LXII) est admise à l'hôpital Lariboisière, pour une hémorragie survenue à la suite d'une avulsion dentaire. Tous les moyens thérapeutiques, employés habituellement pour arrêter ces hémorragies, restent sans action. Nous examinons son sang et nous trouvons un temps de coagulation de deux heures. Nous lui faisons, à dix heures du soir, une injection sous-cutanée de 20 cmc de sérum. L'hémorragie persiste, et nous insistons sur ce point car nous ne sommes pas tout à fait d'accord avec Nolf, lorsqu'il préconise les injections sous-cutanées de sérum. Comme le sang s'écoulait encore le lendemain matin, nous lui fîmes une injection intra-veineuse de 20 cmc. de sérum, et dix minutes après cette injection, l'hémorragie cessait. Nous pensons donc que dans des cas semblables, il faut préférer l'injection intra-veineuse à l'injection sous-cutanée de sérum, celle-ci agissant bien plus lentement que celle-là.

En interrogeant cette malade, en examinant les membres de sa famille, nous avons fait quelques remarques intéressantes.

Cette malade, qui était nettement une hémophile, a trois sœurs et deux frères. On ne peut avoir aucun renseignement sur l'état d'une sœur. Mais les deux autres ont des règles d'une durée anormale, et fréquemment des hémorragies. Un frère saigne aussi très facilement. Or nous avons noté l'existence, chez la malade, chez

ce frère et chez les deux sœurs, d'un goître s'accompagnant de tachycardie pour l'une des sœurs. Le frère qui ne saigne pas n'a pas de goître. L'examen du sang, pratiqué chez les deux sœurs de la malade, a donné des temps de coagulation de quinze et vingt minutes. Peut-être n'y a-t il là qu'une coïncidence ? Mais elle méritait d'être signalée.

Mentionnons encore qu'un des hémophiles (Obs. XXXIII) qui figurent dans nos tableaux, est porteur d'un goître. Chez ce même malade et chez son frère, (Obs. XXXIV) deux hémophiles incontestables, nous avons vu des temps de coagulation de 3 heures 15 et de quinze minutes ramenés à quinze et cinq minutes par la seule addition d'extrait testiculaire. Nous aurions désiré soumettre ces malades à l'opothérapie testiculaire, mais des hémorragies étant survenues chez l'un d'eux, on lui fit de suite une injection de sérum et dès lors l'essai n'était plus possible. L'extrait de rein avait aussi amélioré la coagulation de ces deux hémophiles, mais d'une façon moins nette.

En somme, nous pensons que l'hémophilie a, comme substrastum anatomique, le défaut de coagulution du sang, que ce vice sanguin est attribuable à une insuffisance ou une imperfection des facteurs coagulants, due elle-même à un vice de sécrétion des cellules de l'organisme.

C'est en donnant un coup de fouet à ces cellules, en exagérant leur sécrétion, que le sérum humain ou animal agit dans l'hémophilie. Mais *nous ne croyons pas que toutes les cellules agissent de la même façon* (le fait que le sang des hémophiles pris au doigt coagule parfois aussi vite, et même plus vite que normalement. (Sahli) en est une preuve.

Certes, *l'hémophilie doit être considérée comme une débilité de l'organisme, comme une malformation congénitale,* au même titre que le bec-de-lièvre (P. Em. Weil), ce qui permet d'expliquer l'apparition ou la disparition de l'hémophilie dans une famille,

certains individus échappant à la malformation, mais ce n'est pas toujours, à notre avis, la débilité, au même degré de toutes les cellules de l'organisme, ou de certaines cellules en particulier (cellules productrices de thrombokinase pour Morawitz, cellules productrices de thrombozyme pour Nolf). Nous pensons et c'est ce que nous avons cherché à démontrer ici (nous nous proposons d'ailleurs d'entreprendre des nouvelles recherches dans cette voie), que *certain organes doivent jouer un rôle prépondérant sur la coagulation du sang et par suite dans la genèse de cette maladie.* Nous avons pu, dans des cas types d'insuffisanee ou d'excès de sécrétion glandulaire, trouver des troubles de coagulation ; nous avons pu, d'autre part, surprendre les mêmes déviations de sécrétion chez certains hémophiles. Nous ne voulons pas dire que, dans tous les cas, on fera des constatations analogues, les manifestations cliniques pouvant être très peu marquées, mais nous croyons fermement que c'est l'étude de cas semblables aux nôtres qui permettra peut-être d'éclairer la pathogénie de cette curieuse affection. Dans tous les cas, les arguments physiologiques, expérimentaux, cliniques et thérapeutiques nous amènent à cette conclusion que l'*hémophile est due à un trouble de sécrétion des cellules de l'organisme et, plus particulièrement, des organes à sécrétion interne* et les faits que nous avons pu réunir en ce qui concerne le foie, le rein, le testicule et l'ovaire (ce qui expliquerait l'allure clinique de la maladie chez la femme qui peut, d'ailleurs, présenter une hémophilie identique à celle de l'homme), nous paraissent assez probants pour que nous puissions nous permettre de conclure ainsi.

RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

1° Hémophilie expérimentale.

(Voir les deux tableaux ci-joints, observations I à XXIX.)

Observation XXX(1). — M. Marie, 52 ans, salle Aran n° 12 bis. Œdème du poumon,

Le 19 août, pose de six sangsues aux 2 bases à 11 heures 1/4. Les sangsues tombent à midi 45. On prélève cinq tubes de sang s'écoulant des plaies. Dans trois de ces tubes, on ajoute deux gouttes d'une macération filtrée de 10 centigrammes d'extrait de pancréas d'hypophyse (lobe postérieur) ou de sérum dans deux centimètres cubes d'eau salée à 7 grammes pour 1000.

a) Sang pur *b*) Sang pur	Coagulation à 2 heures. Pas de rétraction. Emiettement du caillot.	Temps = 1 d'heure 1/4.
c) Sang + 2 gouttes de macération de lobe postérieur d'hypophyse	Coagulation à 1 heur Bonne rétraction. Sérum rose.	Temps = 1/4 d'heure
d) Sang + 2 gouttes pancréas.	Coagulation à 1 heure Bonne rétraction. Sérum rose.	Temps = 1/4 d'heure
e) Sang + 2 gouttes sérum	Coagulation à 1 heure Bonne rétraction. Sérum rose.	Temps = 1/4 d'heure

Le pansement des plaies a été fait du côté droit avec la macération de pancréas, du côté gauche avec du sérum antidiphtérique. Des deux côtés, l'hémorrhagie s'est arrêtée à midi 40, soit au bout de 55 minutes

Observation XXXI. — T..., Eugénie, 55 ans, salle Aran n° 18. Néphrite et goutte. Le 19 août, pose de deux sangsues aux mastoïdes. à 10 heures. Le sang est prélevé aux plaies, et l'on reprend la même série d'expériences que dans l'observation XXX. La coagulation se fait immédiatement dans tous les tubes, et cependant les plaies saignent abondamment.

(1) Les observations cliniques sont indiquées en chiffres romains, les observations expérimentales en chiffres ordinaires.

HÉMOPHILIE EXPÉRIMENTALE CHEZ L'HOMME

Numéro de l'observation	Date	Nom	Age	Salle et numéro	Maladies	Sang pris avant la pose des sangsues				Nombre de sangsues	Sang pris aux plaies des sangsues				Durée de l'hémorragie	Sang pris à la veine après la chute des sangsues					Observations
						Temps de coagulation	Écoulement du sang	Aspect du caillot	Sérum		Temps de coagulation	Écoulement du sang	Aspect du caillot	Sérum		Temps après la chute des sangsues	Temps de coagulation	Écoulement du sang	Aspect du caillot	Sérum	
I	16 sept. 1908	B...		Pidoux n° 24	Pneumonie au 14e jour					3 pendant 2 heures	40'		Rétraction latérale surtout	Clair							Pansement au sérum antidiphtérique
II	16 sept. 1908	M...		Trousseau n° 30	Dothiénenthène					3 »	1 h. 50		Rétraction imparfaite	Clair							Pansement au sérum
III	21 juillet 1909	R... Jean.	52 ans.	Rabelais n° 24	Ancienne hémiplégie	9'	Lent	Normal	Clair	5 sur les lombes, mal prises	7'	Lent	Peu de rétraction	Clair	12 heures	5 heures	11'	Rapide	Rétraction peu marquée	Clair	
»	2 août	»	»	»	»					6	12 h.		Rétraction nulle, sédimentation		18 heures						
IV	21 juillet	A... Auguste.	32 ans.	Rabelais n° 24bis	Cancer du Pancréas	12'	Rapide	Normal, mais télescopé	Jaune, abondant	5 sur le thorax	5'	Peu abondant	Peu de rétraction	Jaune	24 heures	6 heures	15'	Extrêmement rapide	Caillot assez mou, peu rétracté		Pansement au sérum
V	24 juillet	D... Léonie.	46 ans.	Aran n° 10	Cirrhose atrophique avec splénomégalie	7'	Lent	Normal, bien rétracté, un peu émietté	Jaune, assez abondant	6 sur l'hypochondre gauche	17'	Assez abondant	Peu rétracté	Jaune	18 heures	3 heures	20'	Assez rapide	Caillot peu rétracté	Peu abondant	Pansement au sérum Grandes ecchymoses au pourtour des plaies
»	31 juillet	»	»	»	»	»	»	»	»	4 »	48 h.	Abondant	Sédimentation coagulation plasmatique, pas de rétraction	»	12 heures	2 heures	16'	Lent	Rétraction nulle		Epistaxis journalières à partir de ce moment
»	17 août	»	»	»	»	10'	»	»	»	»											Le 16 août, elle avait eu 3 épistaxis abondantes
VI	24 juillet	F... Blanche.	60 ans.	Aran n° 21	Asystolie	5'	Lent	Caillot télescope, assez rétracté.	Trouble	7 aux bases	6'		Peu de rétraction	Normal	4 heures	3 heures	10'		Caillot télescopé, peu rétracté	Trouble	
VII	27 juillet	C... Auguste.	47 ans.	Rabelais n° 45	Pleurésie	20'	Très rapide	Peu de rétraction	Trouble	5 »	7'	Rapide	Peu de rétraction, caillot mou	»	12 heures	2 heures	35'	Rapide	Peu de rétraction	Trouble	Pansement au sérum
VIII	27 juillet	G... Charles.	48 ans.	Rabelais n° 51	Asystolie	18'	Rapide	Rétraction assez marquée	Un peu trouble	5 »	10'	Lent	Pas de rétraction		8 heures	2 heures	22'		Bonne rétraction, léger émiettement	Abondant, un peu trouble	»
IX	27 juillet	P... Jean.	40 ans.	Rabelais n° 61	Pneumonie	16'	Rapide	Normal	Trouble	5 »	10'	Assez rapide	Peu de rétraction	»	24 heures	2 heures	25'	Très rapide	Assez bonne rétraction	Trouble	»
X	28 juillet	D... Louise.	48 ans	Aran n° 9	Phlébite	5'	Lent	Normal	Abondant	5 »	8'	Lent	Peu de rétraction	Rosé	2 heures	2 heures	5'		Rétraction bonne, léger émiettement du caillot	Assez abondant	»
XI	31 juillet	B... Marie.	59 ans	Aran n° 1bis	Insuffisance aortique	12'	Lent	Peu de rétraction		5 »	4'		Pas de rétraction		12 heures	2 heures	13'	Assez rapide	Bonne rétraction	Abondant et trouble	»
XII	31 juillet	S... Hélène.	47 ans.	Aran n° 47	Tabès	6'	Très lent	Assez bonne rétraction	Citrin	4 »	10'		Peu de rétraction	Rosé	14 heures	2 heures	11'		Bonne rétraction	Assez abondant et trouble	»
XIII	31 juillet	N... Jeanne.	21 ans.	Aran n° 38	Pneumonie	5'	Lent	Caillot bien rétracté	Trouble	4 »	4'		Assez bonne rétraction, un peu d'émiettement du caillot		18 heures	2 heures	8'		Assez bonne rétraction	Assez abondant et trouble	»
XIV	2 août	R... Victor.	32 ans.	Rabelais n° 23	Pleurésie					5 »	1 h. 5		Sédimentation rapide, rétraction nulle		19 heures						»
XV	2 août	B... Joseph.	31 ans.	Rabelais n° 11	Bronchopneumonie					6 »	15'		Rétraction à peine marquée	Citrin	6 heures						»
XVI	9 août	O... Eugène.	48 ans.	Rabelais n° 62	Hémiplégie					5 »	3 h. 20		Sédimentation coagulation plasmatique, pas de rétraction		36 heures						»
XVII	19 août	B... Henri.	35 ans.	Rabelais n° 29	Laryngite					6 »	20 h.		Coagulation plasmatique, pas de rétraction		8 heures						»
XVIII	9 août	R... Alexandre	45 ans.	Rabelais n° 42	Sciatique					4 »	14'		A peine de rétraction	Rosé	8 heures						»
XIX	11 août	M... Berthe.	41 ans.	Aran n° 26	Asystolie	5'	Lent	Normal	Normal	6 »	20'		Pas de rétraction		12 heures						»
										[illegible]	10'				8 heures						»
XXII	11 août	T... Victorine.	45 ans.	Aran n° 18	Néphrite					4 ventouses scarifiées	3'										
XXIII	11 août	D... Alfred.	45 ans.	Rabelais n° 9	Asystolie	15'		Sédimentation rapide, coagulation plasmatique	Normal	4 »	5'		Normal	Normal	5'	2 heures	9'		Normal	Normal	
XXIV	11 août	De R... Charl.	49 ans.	Rabelais n° 14	Asystolie	10'		Normal	Normal	10 »	3'		Normal	Normal	10'	2 heures	14'				

ACTION DE L'APPLICATION DE SANGSUES SUR LA MORPHOLOGIE ET LA VISCOSITÉ DU SANG CHEZ L'HOMME

NUMÉRO de L'OBSERVATION	SALLE et NUMÉRO	NOMS et AGES	MALADIE	EXAMEN DU SANG AVANT LA POSE DE SANGSUES							VISCOSITÉ avant la pose de SANGSUES	NOMBRE de SANGSUES	TEMPS de l'examen après la chute des SANGSUES	EXAMEN DU SANG APRÈS LA CHUTE DES SANGSUES							VISCOSITÉ après la chute des SANGSUES
				HÉMOGLOBINE WALQVIST	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	GLOBULES BLANCS: MONONUCLÉAIRES	LYMPHOCYTES	POLYNUCLÉAIRES	EOSINOPHILES				HÉMOGLOBINE TALQVIST	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	GLOBULES BLANCS: MONONUCLÉAIRES	LYMPHOCYTES	POLYNUCLÉAIRES	EOSINOPHILES	
XVI	Rabelais n° 62	O. Eugène 48 ans	Hémiplégie	85	5.796.000	9.400						5	4 heures	85	5.752.000	15.400					
XIV	Rabelais n° 23	R Victor 32 ans	Pleurésie	80	6.384.000	2.400						5	2 heures	80	5.520.000	6.800					
XXI	Rabelais n° 7	P.-J. Baptiste 62 ans	Asystolie	85							4,9	6	4 heures	85							5,5
XX	Aran n° 37	B. Léonide 68 ans	Asystolie	85							4,9	6		85							4,5
XIX	Aran n° 26	M. Berthe 41 ans	Asystolie	100							5	6		90							5,9
XXV	Rabelais n° 57	B. Marie-Ange 42 ans	Insuffisance aortique	75							3,8			55							2,9
XXVI	Rabelais n° 15	C. Jean, 50 ans	Asystolie	90	5.603.000	6.600	3 %	6 %	91 %					90	5 376.000	8.800	17 %	2 %	80 %	1 %	
XXVII	Rabelais n° 24	J. Charles 34 ans	Pleurésie	90	5.540.000	10.400	8 %	21 %	71 %					85	5.232.000	15 600	17 %	10 %	73 %		
XXVIII	Rabelais n° 37	B. Gustave 67 ans	Hémiplégie	65	3.320.000	7.800	7 %	5 %	87 %	1 %				65	3.104.000	14.600	8 %	10 %	82 %		
XXIX	Rabelais n° 37	A. Victor 58 ans	Asystolie	70	4.752.000	4.800	20 %	16 %	64 %					65	4.360.000	6.800	21 %	19 %	59 %	1 %	

Action de l'application des ventouses scarifiées

(EXPÉRIENCES DE CONTRÔLE)

NUMÉRO	SALLE et NUMÉRO	NOMS et AGES	MALADIE	HÉMOGLOBINE	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	MONONUCLÉAIRES	LYMPHOCYTES	POLYNUCLÉAIRES	EOSINOPHILES	VISCOSITÉ avant	NOMBRE	TEMPS	HÉMOGLOBINE	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	MONONUCLÉAIRES	LYMPHOCYTES	POLYNUCLÉAIRES	EOSINOPHILES	VISCOSITÉ après
XXII	Aran n° 18	T. Victorine 45 ans	Néphrite	85							4,7	4		85							4,4
XXIII	Rabelais n° 9	D. Alfred 45 ans	Asystolie	75	4.000.000	2.400	16 %	10 %	74 %		3	4		70	3.904.000	5.800	24 %	6 %	69 %	1 %	3
XXIV	Rabelais n° 14	De R. Charles 49 ans	Asystolie	75	4.440 000	7 200	14 %	18 %	68 %		4,1	10		75	3.144.000	2.200		3 %	79 %		3,1

a) Sang pur. — Coagulation immédiate. — Pas de rétraction.
b) Sang pur. » » » »

c) Sang + 2 gouttes de lobe postérieur d'hypophyse.	Bonne rétraction extrêmement rapide. Sérum un peu rosé et abondant.

d) Sang + » » pancréas. Rétraction très rapide. — Bonne rétraction. Sérum abondant et rose.
e) Sang + » » sérum. Bonne rétraction. Sérum abondant et rosé.

Observation XXXII. — P.., Julie, 55 ans, salle Aran n° 16. Asystolie. Le 19 août, pose de six sangsues aux deux bases, à 10 heures. Mêmes expériences que dans les observations précédentes.

Le prélèvement du sang a été fait à 11 heures 40.

a) Sang pur. Non coagulé le 20 à 6 heures du soir.		Temps = plus de 30 heures
b) Sang pur. » »		
c) Sang pur + 2 gouttes de lobe postérieur d'hypophyse.	Non coagulé le lendemain à 4 heures	Temps = plus de 28 heures
d) Sang pur + 2 gouttes de pancréas	Coagulation complète à midi 1/2. Bonne rétraction. Sérum rose.	Temps = 50 minutes.
e) Sang pur + 2 gouttes de sérum.	Coagulation commence à 1 heure. Sérum rosé. Rétraction peu marquée.	Temps = plus de 1 heure 20 minutes.

Les plaies sont pansées, à gauche, avec la macération de lobe postérieur d'hypophyse, à droite, avec la macération de poudre de sérum. L'arrêt des hémorrhagies s'est fait à midi 40, soit au bout de 50 minutes.

2° HÉMOPHILIE EXPÉRIMENTALE CHEZ LES ANIMAUX

I. — Hémophilie hirudinique.

Préparation de la macération de têtes de sangsues. — Nous employions les extraits desséchés de têtes de sangsues, préparés comme

nous l'avons indiqué. Douze centigrammes de cette poudre d'extrait correspondent à une tête. Nous pesions une quantité d'extrait calculée à raison de trois têtes par kilogramme d'animal. Nous faisions macérer pendant deux heures dans vingt centimètres cubes d'eau salée à 7 gr. pour 1000, nous filtrions et nous injections dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin. Le sang était pris dans la carotide, généralement 10 à 20 minutes après l'injection, et reçu dans des tubes d'un centimètre de diamètre, à raison de 3 centimètres cubes par tube. Dans toutes nos expériences, nous avons vu survenir chez nos animaux une diarrhée assez marquée, de l'émission d'urine et de la polypnée. Nous avons réuni dans le tableau ci-joint les résultats obtenus avec les extraits de têtes de sangsues, quant à la durée de l'incoagulation :

Activité des extraits desséchés de têtes de sangsues

a) *Injections intra-veineuses.*

N° de l'observation.	Date	Poids du lapin.	Dose injectée.	Temps coulé entre l'injection et la prise de sang.	Résultats : Le sang recueilli in vitro est resté incoagulé pendant .
Obs. 1	20 déc. 1908	2 kgr.	8 têtes	45 m.	2 jours à 2 jours 1/2
» 2	29 »	2 kgr. 300	7 têtes	25'	22 heures
» 3	31 »	3 kgr.	3 têtes	30'	16 heures
» 4	4 janv. 1909	2 kgr. 300	7 têtes	20'	2 jours 1/2
» 5	8 »	2 kgr.	7 têtes	15'	29 heures
» 6	15 »	1 kgr. 700	7 têtes	28'	4 jours 1/2
» 7	18 »	2 kgr.	7 têtes	15'	1 jour 1/2
» 8	19 »	2 kgr.	3 têtes	35'	2 jours 1/2
» 9	19 »	3 kgr.	5 têtes	54'	6 jours 1/2
» 10	21 »	2 kgr. 500	7 têtes	23'	2 jours
» 11	29 »	2 kgr.	1 tête	30'	19 heures
» 12	29 »	2 kgr. 500	2 têtes	35'	2 jours 1/2
» 13	29 »	2 kgr. 500	7 têtes	5'	2 jours
» 14	4 mars 1909	2 kgr. 300	7 têtes	23'	6 jours 1/2
» 15	6 févr. 1909	2 kgr.	1 tête	25'	25'
» 16	6 »	2 kgr.	2 têtes	40'	30'

Durée de l'action d'une injection intra-veineuse. — Pour nous rendre compte de la durée pendant laquelle agissait une injection intraveineuse d'extrait de sangsues, nous avons prélevé du sang carotidien à des temps différents. Dans les expériences précédentes, le sang était pris généralement de 10 à 20 minutes après l'injection, mais on peut remarquer que déjà nous en avions prélevé au bout de 35 minutes, de 45 minutes et de 55 minutes.

N° de l'observation.	Date	Poids du lapin.	Dose injectée.	Temps écoulé entre l'injection intra-veineuse et la prise de sang	Résultats : Le sang recueilli in vitro est resté incoagulé pendant :
17	8 février 1909	2 k.	5 têtes	4 h. 20'	50'
	»	»	»	6 h. 30'	11' Dans deux autres tubes, coagulation en 10' et 12'.
18	8 février 1909	2 k.	7 têtes	4 h.	55' Dans deux autres tubes, coagulation en 1 h. 10' et 1 h. 12
	»	»	»	6 h. 30'	15' Dans deux autres tubes, coagulation en 10' et 17'
19	19 janvier 1909	2 k. 700	7 têtes	26 h.	10'
20	20 janvier 1909	2 k 500	7 têtes	19 h.	10'

b) *Injections sous-cutanées*

Obs. 21. — 18 février 1909. Lapin gris de 2 kgr. Injection sous la peau de l'abdomen, de 84 centigrammes (7 têtes) d'extrait, à 2 heures 55'. Prise de sang (3 tubes) à 4 heures 1/4, c'est-à-dire 1 heure 20 après l'injection, et (1 tube) à 4 heures 1/2, c'est-à-dire 1 heure 35' après l'injection. Dans tous ces tubes la coagulation s'est produite en *un quart d'heure.*

Obs 22. — 4 mars 1909. Lapin de 2 kgr. Injection sous-cutanée de 84 centigrammes (7 têtes) d'extrait, à 2 heures 1/2. Prise de sang (2 tubes) à 4 h. 40, soit 2 heures 10' après l'injection.

Dans les deux tubes le sang n'est pas coagulé à 5 heures 1/2. Il est complètement coagulé dans un tube et incomplètement dans l'autre à 7 heures, c'est-à-dire au bout de *2 heures 20'*.

Ce lapin fut trouvé mort le lendemain. Le sang n'était pas coagulé, ni dans le cœur, ni dans les vaisseaux. In vitro le sang, pris à 11 heures, a coagulé à 2 heures soit en *3 heures*. Il n'y eut pas de rétraction.

Il faut peut-être chercher la cause de la mort dans le fait que les deux carotides étaient liées.

c) *Injections intra-péritonéales.*

Obs. 23. — 18 février 1909. Lapin blanc de 2 kilogrammes. Injection intra-péritonéale de 84 centigrammes (7 têtes) à 3 heures. Prise de sang (4 tubes) à 4 heures 25', c'est-à-dire 1 heure 25' après l'injection. Dans tous ces tubes, le sang était coagulé à 5 heures. Le temps de la coagulation a donc été de *35 minutes*.

Obs. 24. — 4 Mars 1909. Lapin gris de 2 kgr. Injection intra-péritonéale de 84 centigrammes (7 têtes) à 2 heures 1/2. Prise de sang (2 tubes) à 4 heures 35' (2 heures 5' après l'injection). Dans les deux tubes, traces de sédimentation, coagulation en *40'* (5 heures 1/4) et *50'* (5 heures 25). Pas de rétraction du caillot

Ce lapin est tué. On trouve une légère ecchymose de la paroi abdominale. Rien dans l'abdomen, où l'on ne trouve qu'une certaine quantité du liquide injecté.

Activité des extraits de têtes de sangsues après l'ébullition

Obs. 25. — 4 Mars 1909. Lapin gris de 2 kgr. 300. Injection intraveineuse à 2 heures 35, de 84 centigrammes (7 têtes). *Le liquide avait été bouilli après la filtration.* Prise de sang à 2 h. 52', soit 17' après l'injection (2 tubes). Sédimentation rapide. Temps de coagulation *2 jours 1/2*. Coagulation plasmatique. Rétraction à peu près nulle.

Obs. 26. — 25 mars 1909. Lapin de 2 kgr. Injection intra-veineuse, à 4 heures 55', de 60 centigrammes (5 têtes). *Le liquide de macération est soumis à l'ébullition pendant 10 minutes et n'est filtré qu'après l'ébullition.* A la surface du liquide s'est formée une écume, une masse spongieuse noirâtre qui reste sur le filtre. La prise de sang est faite à 5 heures 10' (3 tubes). Le sang coagule, dans ces 3 tubes, en *15'*, *25'* et *45'*.

La masse spongieuse qui était restée sur le filtre est prise et lavée à l'eau salée à 7 p. 1.000. On filtre et on réinjecte à un autre lapin, à 5 heures 15', dans la veine jugulaire. La prise de sang est faite à 5 heures 35', et, dans les trois tubes, le sang coagule en *15'*, *25'* et *50'*.

Obs. 27. — 25 mars 1909. Lapin blanc et gris de 2 kgr. Injection intra-veineuse, à 2 heures 15', de 60 centigrammes (5 têtes). L'extrait avait été mis pendant 10 minutes en contact avec de l'eau bouillante à 100° (bain marie). Le sang est pris à la carotide à 2 heures 40'. La coagulation se fait en 10'.

Action hémorragipare chez le lapin des extraits desséchés de têtes de sangsues

a) *Hémorragies au point de vue de l'injection ou au niveau du cou.*

Obs. 28. — 20 Décembre. Lapin de 2 kgr. Injection de 96 centigrammes (8 têtes) dans la veine marginale de l'oreille, à 11 heures 1/4. *Le lapin saigne beaucoup, jusqu'au soir, par la plaie de l'oreille.* Temps de coagulation : 2 jours.

Obs. 29. — 3 Janvier. Lapin de 2 kgr. On lui injecte, à 11 h. 5', 5 centimètres cubes du liquide filtré après macération de 8 têtes de sangsues, et ayant traversé le foie d'un lapin récemment tué. On reprend le sang à la carotide à 11 heures 25, soit 20 après l'injection. La coagulation se fait en 55'. *Ce lapin présente une forte hémorragie au niveau de l'oreille, et meurt le lendemain matin.* L'autopsie montre un *hématome au niveau du cou*, quoique les ligatures aient bien tenu. On trouve le sang incoagulable : il gicle quand on presse le cœur.

Obs. 30. — 8 Janvier. Gros lapin blanc de 2 kgr. On lui injecte, à 10 heures 40', 84 centigrammes d'extrait de sangsues (7 têtes) dans la veine marginale de l'oreille. Prise de sang à 10 heures 55', le sang coagule en 29 heures. *Ce lapin a continué à saigner par la plaie de l'oreille et est mort à 2 heures* soit 3 heures 20' après l'injection.
A l'autopsie le sang est incoagulable. Recueilli in vitro il coagule en 2 heures.

Obs. 31. — 19 Janvier. Lapin de 3 kgr. Injection de 60 centigrammes (5 têtes) à 5 heures 21'. Prise de sang (5 tubes) à 6 heures 15'. Le sang coagule en 6 jours 1/2. Le lapin a été tué le 23. On a trouvé un énorme *hématome du cou*, avec sang plus ou moins coagulé, ayant envahi les deux côtés de la trachée.

Obs. 32. — 29 Janvier. Lapin de 2 kgr. Injection, à 11 h. 10', de

24 centigrammes (2 têtes). Sang pris à 11 h. 45'. Coagulation en 2 jours 1/2. *Hémorragie par la plaie de l'oreille et mort.* A l'autopsie (1 jour 1/2 après la mort) coagulation dans les grosses veines et le cœur.

Obs. 33. — 17 Avril. Lapin de 2 kgr. Injection, à 10 heures 45, de 60 centigrammes (5 têtes) d'extrait de sangsues. Prise de sang à 11 heures 10'. Coagulation en plus de 2 jours. *Hémorragie par la plaie de l'oreille et mort.*

b) Hémorragies provoquées par le pincement des téguments, le traumatisme d'une articulation, l'ablation d'une dent ou l'injection d'acide chromique dans le rein.

Obs. 34. — 8 Février. Lapin 2 kgr. Injection de 60 centigrammes d'extrait (5 têtes), à 10 heures 30'. Le sang pris 4 heures 20' après l'injection, coagule en 50', et le sang pris 6 heures 30' après l'injection, coagule en 10' 11' 12'. On pince la peau du ventre à 2 heures 45. On donne trois ou quatre coups de maillet sur l'articulation fémoro-tibiale droite à 2 heures 15'.

Ce lapin est tué à 2 heures, le 9 février. Le sang prélevé coagule en 15 minutes. On ne trouve rien à la place où le pincement avait été fait. On trouve, dans l'articulation traumatisée, une *hémarthrose* avec sang liquide, peu abondant cependant. Il y a peu de réaction périarticulaire. Il n'y a pas de caillots ni dans les veines, ni dans le cœur.

Obs. 35. — 8 Février. Lapin de 2 kgr. Injection de 84 centigrammes d'extrait (7 têtes) à 10 heures 30'. *La plaie de l'oreille saigne longtemps et abondamment.* Pincement de la peau du ventre à 2 heures 30'. Trois ou quatre coups de maillet sont donnés sur l'articulation fémoro-tibiale gauche à 2 heures 15'. Le sang, pris 4 heures après l'injection, coagule en 55', 1 heure 10', 1 heure 12'. Le sang pris 6 heures 30' après l'injection, coagule en 10', 15', 17'.

Ce lapin est tué le 9 février à 2 heures. L'autopsie est faite à 2 heures 30'. Le sang prélevé coagule en 5 minutes. *Hématome des muscles de la sangle abdominale* assez marqué (dimensions d'une pièce de cinq francs) au niveau où le pincement avait été fait. Suffusion sanguine abondante dans les muscles périarticulaires, au niveau de

l'articulation traumatisée et jusqu'à une certaine distance de l'articulation. Il y a du sang liquide dans l'articulation : donc *hémarthrose*. Pas de caillots ni dans les veines, ni dans le cœur.

Obs. 36. — 8 Février. *Expérience de contrôle.* — Lapin 2 kgr Temps de coagulation du sang : 8 minutes. La peau du ventre est pincée Trois ou quatre coups de maillet sont donnés sur l'articulation fémoro-tibiale gauche. Ce lapin est tué le 8 février à 2 heures. Le sang prélevé coagule rapidement. *Rien à la place du pincement.* Au niveau de l'articulation traumatisée, peu de réaction périarticulaire ;on trouve un tout petit caillot à l'intérieur de l'articulation. Caillots dans le cœur, mais pas dans les veines.

Obs. 37. — 4 Mars. Lapin 2 kgr. 300. Injection, à 2 heures 40', de 84 centigrammes (7 têtes) d'extrait. Prise de sang à 3 h. 3'. Temps de la coagulation : 6 jours 1/2 Pas de rétraction. Coagulation plasmatique. On pince la peau et les muscles de l'abdomen à ce lapin. On donne un léger coup de maillet sur l'articulation fémoro-tibiale droite à 3 heures 10'. Le lapin est tué à 4 heures 10', par un coup porté au niveau de la nuque. Une *hémorragie intense se fait par l'oreille*, probablement due à la fracture du crâne, mais le sang est complètement incoagulable. A l'autopsie on trouve une énorme *hémorragie méningée*. Légère ecchymose musculaire, rien à la peau, au niveau du pincement. Large ecchymose sous-périostée à la face interne du tibia, mais rien dans l'articulation.

Obs. 38. — 4 Mars 1909. *Expérience de contrôle.* On fait de même que dans l'expérience précédente à un lapin témoin, à 3 heures 15'. On le tue. Il se fait une hémorragie nasale qui s'arrête très vite, le sang coagulant rapidement. A l'autopsie, pas d'ecchymose musculaire ou cutanée. Hémorragie méningée légère. On trouve du sang coagulé périarticulaire Rien dans l'articulation.

Obs. 39. — 25 Mars 1909. Lapin gris et blanc de 2 kgr. Injection intra-veineuse de 84 centigrammes d'extrait (7 têtes) à 4 heures. Prise de sang à 4 heures 15'. Coagulation en plus de 4 jours. *On arrache une dent* à ce lapin à 4 heures 20'. Cette ablation provoque une hémorragie qui persiste jusqu'à la mort de l'animal, dans la nuit. L'ablation de dent pratiquée chez un lapin témoin n'a déterminé qu'une hémorragie insignifiante

Obs. 40. — 21 Novembre 1908. Lapin 2 kgr. On lui injecte, dans le rein gauche, le 15, le 18 et le 20 novembre, 1 cm. c. de la solution d'acide chromique à 1 %.

Lors de la 2e injection, apparition d'albumine dans l'urine qui ne contient pas de sang. Il y eut cependant un peu de sang à la 3e injection. On injecte une quantité correspondante à 8 têtes de sangsues à 11 heures 45'. Il se fait une *hématurie abondante*, et le lapin meurt vers 3 heures.

L'autopsie est faite le lendemain. Le rein baigne dans le sang et les capsules surrénales, la graisse périnéale sont teintées par le sang. On trouve du sang dans l'uretère et dans la vessie.

Obs. 41. — 15 janvier 1909. Lapin 1800 grammes. Injection de 84 centigrammes (7 têtes) d'extrait à 2 heures 35'. Injection dans le rein gauche, à 2 heures 45', d'un cmc. de la solution au 1/100 d'acide chromique. Le lapin est trouvé mort le lendemain matin. A l'autopsie, le sang du cœur et des vaisseaux est incoagulable. Le rein gauche a été le siège d'une *forte hémorragie* , et a fui le long de l'uretère le sang s'est coagulé dans les tissus.

Essais de correction de l'hémophilie hirudinique.

1° Correction in vitro.

Nous avons particulièrement employé, dans ces expériences, des extraits d'organes préparés comme nous l'avons indiqué pour les extraits de sangsues, par M. Choay. Nous avons réuni, en tableau ces extraits avec le rendement des pulpes d'organes en extraits.

Nature des extraits.	Rendement des pulpes en extraits.
Entérique (Porc)	13 à 15 %
Gastrique (Porc)	20 %
Hépatique (Porc)	31 à 32 %
Hypophysaire (Bœuf)	20 à 23 %
Muscle strié (Cheval)	30 %
Orchitique (Taureau)	12 %
Ovarien (Porc)	15 %
Pancréatique (Porc)	32 %
Rénal (Porc)	20 %

Splénique (Porc)	25 %
Surrénal (Mouton)	20 %
Thymique (Veau)	20 %
Thyroïdien (Mouton)	26 %
Hypophysaire (Mouton)	25 %
Hépatique (Lapin)	28 %
Rénal (Lapin)	25 %
Entérique (Lapin)	13,5 %
Cardiaque (Coq)	21,6 %
Entérique (Coq)	16,6 %
Hépatique (Coq)	22,5 %
Orchitique (Coq)	15,7 %
Pancréatique (Coq)	22,8 %
Pneumique (Coq)	22,8 %

Nous avons donc, dans une série d'expériences, pris, comme extraits, des quantités telles qu'elles correspondaient à des poids identiques d'organes. Nous pesions par exemple pour correspondre à 1 gramme d'organe :

15 centigrammes d'extrait entérique, ovarien, etc.
20 centigrammes d'extrait gastrique, rénal, surrénal, etc.
25 centigrammes d'extrait splénique, hypophysaire (mouton), etc.
30 centigrammes d'extrait hépatique, pancréatique, etc.

Dans une autre série d'expériences, nous avons pris les mêmes quantités d'extraits et, dans les deux séries d'expériences, nous avons obtenu les mêmes résultats. De sorte que, pour simplifier les préparatifs des expériences, nous pesions dix centigrammes d'extrait, que nous mettions à macérer, pendant deux heures, dans deux centimètres cubes d'eau salée à 7 p. 1000. Nous filtrions et nous mettions deux gouttes de ces filtrats dans chacun des tubes destinés à recevoir 2 à 3 centimètres cubes de sang. Nous avons réuni en tableaux les résultats que nous avons obtenus.

2° Correction in vivo (1)

Obs. 52.— *Chlorure de calcium.* 15 Avril 1909. Lapin 2 kgr. Injection de 60 centigrammes (5 têtes) d'extrait, à 3 heures 35'. Prise de sang à 3 heures 50' (4 tubes).

2 tubes. Sang pur. Coagulation en 6 jours.

2 tubes. Sang + 3 gouttes de la solution chlorure de calcium qui sera injectée dans un instant, Dans un de ces tubes, le sang coagule en 5 jours, dans l'autre en six jours.

Cette solution de chlorure de calcium avait été préparée à raison de 1 gramme de Ca Cl_2 pour 20 cmc. d'eau salée à 7 p. 1.000. On injecte les 20 centimètres cubes à 3 heures 55'. Le lapin meurt immédiatement. Le sang prélevé dans le cœur a coagulé en 4 jours 1/2.

Obs. 53. — *Sérum gélatiné.* 15 Avril 1909. Lapin 2 kgr. Injection de 60 centigrammes d'extrait (5 têtes) à 4 heures 12'. Prise de sang à 4 heures 22' (4 tubes).

2 tubes. Sang pur. Coagulation en 6 jours 1/2.

2 tubes. Sang + 2 gouttes de sérum gélatiné. Coagulation en 5 et 6 jours.

Injection de 20 cmc. de sérum gélatiné, à 1 p. 100, à 4 heures 25'.

Prise de sang à 4 heures 30' (2 tubes). Coagulation en 5 et 6 jours.

Prise de sang à 4 heures 40' (2 tubes). Coagulation en 6 jours.

Le lapin n'est pas mort à la suite de l'injection de sérum gélatiné.

Obs. 54. — *Sérum de cheval.* 8 Janvier 1909. Lapin noir 2 kgr. Injection, à 11 heures 20', de 84 centigrammes (7 têtes) d'extrait. Prise de sang à 11 heures 40' (2 tubes). Coagulation en 1 heure. Sédimentation minime. Exsudation assez abondante de sérum. Injection de 10 cmc. de sérum antidiphtérique à 11 heures 45'. Prise de sang à 11 heures 55' (2 tubes). Dans l'un, le sang coagule en 4 heures, après une sédimentation de moitié, dans l'autre, en 50', et le caillot est à peu près normal.

Prise de sang à midi 10' (2 tubes). Dans les 2 tubes, la coagulation se fait en 30' et 40'. La rétraction est très marquée et le sérum abondant. Le lapin n'a pas saigné.

(1) Toutes les injections ont été faites, sauf indications spéciales, dans la veine marginale de l'oreille. Toutes les prises de sang ont été faites dans la carotide.

Obs. 55. — *Sérum de cheval*. 20 Mars 1909. Lapin 2 kgr. Injection de 36 centigrammes d'extrait (3 têtes) à 3 heures. Prise de sang à 3 heures 15' (4 tubes).

2 tubes. Sang pur. Coagulation en 2 jours 1/2.

2 tubes + 2 gouttes de sérum. Coagulation en 1 heure et 2 heures. Injection de sérum (2 grammes de poudre de sérum avaient été mis à macérer, pendant 2 heures, dans l'eau salée à 7 p. 1.000) à 3 h. 25'. Prise de sang à 3 heures 40'. Coagulation en 20' et 50', sans sédimentation.

Obs. 56. — *Sérum de cheval*. 23 Mars 1909. Lapin roux 2 kgr. Injection de 36 centigrammes (3 têtes) d'extrait à 2 heures 35'. Sang pris à 3 heures 10. Coagulation, après sédimentation, en 1 jour 1/2. Sang + 2 gouttes de sérum : coagulation en 1 jour, après sédimentation; le caillot est mou.

Injection de sérum (2 grammes de poudre dans 20 cmc. d'eau salée) à 3 heures 15'. Prise de sang à 3 heures 30'. Coagulation en 29 heures.

Obs. 57. — *Sérum de cheval*. 15 avril 1909. Lapin 2 kgr. 500. Injection de 60 centigrammes d'extrait (5 têtes) à 3 heures 12'. Prise de sang à 3 heures 25'.

2 tubes. Sang pur. Coagulation en 5 et 6 jours.

2 tubes. Sang + 2 gouttes sérum. Coagulation en 6 jours et 6 jours 1/2. Injection de sérum (2 grammes de poudre dans 20 cmc. d'eau salée) à 3 heures 30'. Prise de sang à 3 heures 40' (3 tubes). Coagulation en 5 jours.

Obs. 58. — *Lobe postérieur de l'hypophyse de bœuf*. 18 Janvier 1909. Lapin gris 2 kgr. Injection de 84 centigrammes d'extrait (7 têtes) à 11 heures 15'. Prise de sang à 11 heures 30'. Injection de 2 grammes de lobe postérieur d'hypophyse (1) à 11 heures 35'. Avant l'injection, la coagulation se faisait en 46 heures. Après l'injection, la coagulation se fait en 31 heures (Prise de sang à 11 heures 35') et en 46 heures (Prise de sang à 11 heures 55'). Le lapin meurt à 4 heures. A l'autopsie, on ne trouve rien de particulier. Il n'y a pas de coagulation dans les vaisseaux.

(1) Toutes les solutions d'extraits pour injecter ont été préparées à raison de 2 grammes ou 1 gramme pour 10 cmc. d'eau salée à 7 pour 1.000.

Obs. 59. — *Lobe antérieur de l'hypophyse de bœuf*. 15 Janvier 1909. Lapin blanc 1 kgr. 700. Injection de 84 centigrammes d'extrait (7 têtes) à 11 heures 3'. Prise de sang à 11 heures 31. Coagulation en 4 jours 1/2. Injection, à 11 heures 34', de 2 grammes de lobe antérieur d'hypophyse. Prise de sang à 11 h. 39'. Temps de coagulation : 4 jours 1/2. Prise de sang à 11 h. 44'. Temps de coagulation : 4 jours.

Obs. 60. — *Ovaire*. 8 Avril 1909. Lapin 2 kgr. Injection de 36 centigrammes d'extrait (3 têtes) à 2 heures 15'. Prise de sang à 2 heures 34'. Coagulation en 24 heures. Injection de 1 gramme 50 d'ovaire à 2 heures 37'. Prise de sang à 2 heures 50'. Coagulation en 8 heures. Prise de sang à 3 heures. Coagulation en 24 heures.

Obs. 61. — *Testicule*. 23 Août 1909. Lapin 2 kgr. Injection de 72 centigrammes (6 têtes) d'extrait à 5 heures 18'. Prise de sang à 3 heures 52'. Coagulation en 4 heures. Injection de 1 gramme de testicule à 4 heures 30'. Coagulation en 1 heure 45'.

Obs. 62. — *Thymus*. 23 Août 1909. Lapin 2 kgr. Injection de 72 centigrammes d'extrait (6 têtes) à 3 heures 52'. Prise de sang à 4 heures 45'. Coagulation en 2 heures 15'.

Injection de 2 grammes de thymus à 4 heures 50'. Prise de sang à 5 heures 5'. Coagulation en 1 heure 25'.

Obs. 63. — *Rate*. 23 Août 1909. Lapin 2 kgr. Injection de 72 centigrammes d'extrait (6 têtes) à 3 heures. Prise de sang à 3 heures 20'. Coagulation en 3 jours 1/2. Injection de 1 gramme de rate à 3 heures 22'. Prise de sang à 3 heures 35'. Coagulation en 1 jour 1/2.

Obs. 64. — *Rein*. 8 Avril 1909. Lapin 2 kgr. Injection de 36 centigrammes d'extrait (3 têtes) à 2 heures 20'. Prise de sang à 2 heures 55'. Coagulation en 30 heures. Injection de 2 grammes de rein à 3 heures. Prise de sang à 3 heures 10'. Coagulation en 30 heures. Prise de sang à 3 heures 20'. Coagulation en 30 heures. La sédimentation a été bien plus marquée et bien plus rapide après qu'avant l'injection d'extrait de rein.

Obs. 65. — *Foie*. 8 Janvier 1909. Lapin blanc de 2 kgr. Injection de 84 centigrammes (7 têtes) d'extrait à 10 heures 40'. Prise de sang à 10 heures 55'. Coagulation en 29 heures. Injection à 11 heures de

2 grammes de foie. Prise de sang à 11 heures 10'. Coagulation en 2 jours. Prise de sang à 11 heures 20' Coagulation en 2 jours.

Obs. 66. — *Pancréas*. 4 Janvier 1909. Lapin 2 kgr. 300. Injection de 84 centigrammes (7 têtes) d'extrait à 2 heures 5'. Prise de sang à 2 heures 25' Coagulation en 2 jours 1/2. Injection de 2 grammes de pancréas à 2 heures 26'. Prise de sang à 2 heures 35'. Coagulation en *40'*. Prise de sang à 2 heures 42'. Coagulation en *28'*. Prise de sang à 2 heures 50'. Coagulation en *30'*. (Sérum assez abondant, émiettement du caillot). Ce lapin meurt le lendemain. Rien de particulier à l'autopsie. Cependant l'urine de la vessie est très trouble et contient du sucre, mais pas d'albumine.

Obs. 67. — *Pancréas*. 21 Janvier 1909. Lapin de 2 kgr. 500. Injection de 84 centigrammes d'extrait (7 têtes) à 11 heures. Prise de sang à 11 heures 23'. Coagulation en 2 jours 1/2. Injection de 2 grammes de pancréas à 11 heures 25'. Prise de sang à 11 heures 40'. Coagulation en 20 heures.

Obs. 68. — *Pancréas*. 29 Janvier 1909. Lapin de 2 kgr. 500. Injection de 84 centigrammes (7 têtes) à 11 heures 55'. Prise de sang à midi. Coagulation en 1 jour 1/2. 2 tubes de sang + 2 gouttes de macération de pancréas : coagulation en 27 heures et 31 heures. Injection de 2 grammes de pancréas à midi 5'. Prise de sang à midi 15'. Coagulation en 20 heures. Le lapin meurt à midi 25'. Rien de particulier à l'autopsie. Pas de caillots dans les vaisseaux.

Dans les expériences suivantes, nous avons employé des extraits provenant les uns de la tête du pancréas (Capito), les autres de la queue du pancréas (Caudo).

Obs. 69. — *Pancréas (Capito)*. 4 Mars 1909. Lapin 2 kgr. Injection de 84 centigrammes (7 têtes) d'extrait à 3 heures 46'. Prise de sang à 4 heures. Coagulation en 4 jours. Dans un tube le sang + 3 gouttes de macération de pancréas (capito) a coagulé en 24 heures. Injection de 1 gr. 50 de pancréas (capito) à 4 heures 3'. Prise de sang à 4 heures 20'. Coagulation en 1 jour 1/2. Rien dans les urines. Le lapin est mort le 5 Mars.

Obs. 70. — *Pancréas (Capito)*. 20 Mars 1909. Lapin roux 2 kgr. 200. Injection de 36 centigrammes d'extrait (3 têtes) à 3 heures 35'. Prise

de sang à 3 heures 57'. Deux tubes de sang pur : coagulation en 21 heures. Deux tubes de sang pur + 2 gouttes capito : coagulation en 3 heures. Injection de 2 grammes de pancréas (capito) à 4 heures. Prise de sang à 4 heures 20'. Coagulation en 45' et 3 heures.

Obs. 71. — *Pancréas* (*Caudo*). 4 Mars 1909. Lapin 2 kgr. Injection de 84 centigrammes (7 têtes) d'extrait à 3 heures 24'. Prise de sang à 3 heures 31'. Coagulation en 6 jours. Dans un tube de sang pur + 3 gouttes caudo : coagulation en 2 jours 1/2. Injection, à 3 heures 35', de 1 gramme 50 de pancréas (caudo). Prise de sang à 3 heures 50'. Coagulation en 2 jours 1/2. Rien dans les urines. Le lapin ne meurt pas.

Obs. 72. — *Pancréas* (*Caudo*). 11 Mars 1909. Lapin 2 kgr. Injection de 36 centigrammes (3 têtes) d'extrait à 3 heures. Prise de sang à 3 heures 1/2. Un tube de sang pur : coagulation en 18 heures. Un tube de sang + 3 gouttes caudo : coagulation en 15 heures. Injection à 3 heures 30' de 2 grammes pancréas (caudo). Prise de sang à 3 heures 43'. Coagulation en *1 heure*.

Obs. 73. — *Pancréas* (*Caudo*). 20 Mars 1909. Lapin gris 2 kgr. 400. Injection de 36 centigrammes d'extrait (3 têtes) à 4 heures 20'. Prise de sang à 4 heures 35'. Coagulation en 3 jours. Deux tubes de sang + 2 gouttes caudo : coagulation en 1 heure. Injection à 4 heures 45' de 2 grammes de pancréas (caudo). Prise de sang à 5 heures 5'. Coagulation en *40'*.

Obs. 74. — *Injection simultanée d'extrait de sangsues et d'extrait de pancréas*. 25 Mars 1909. Lapin 2 kgr. Injection, à 3 heures 40', de 60 centigrammes d'extrait (5 têtes) et de 2 grammes d'extrait de pancréas de porc dont on a mélangé les macérations au moment d'injecter. Prise de sang à 3 heures 55'. Coagulation en *25'*. Rétraction moyenne du caillot.

ESSAIS DE PRÉVENTION DE L'HÉMOPHILIE HIRUDINIQUE.

Obs. 75. — *Peptone*. 3 avril. Lapin de 2 kg. Injection de 2 grammes de peptone de Witte à 10 heures 15'. Prise de sang à 10 heures 28'. Coagulation en 15'. Prise de sang à 10 heures 35'. Coagulation en 23'. Deux jours après, le 5 avril, injection de 60 centigrammes d'extrait

(5 têtes) de sangsues à 11 heures 20'. Prise de sang à 11 heures 40'. Coagulation en 2 jours 1/2.

Obs. 76. — *Intestin*. 23 mars. Lapin gris de 2 kilogr. Injection de 2 grammes d'extrait d'intestin de porc à 2 heures 40'. Prise de sang à 2 heures 55'. Coagulation en 5 heures.

Deux jours après, le 25 mars, injection de 60 centigrammes d'extrait (5 têtes) de sangsues à 2 heures 5'. Prise de sang à 2 heures 25'. Sédimentation lente. Coagulation en 3 jours 1/2.

Obs. 77. — *Foie*. 15 avril. Lapin de 2 kgr. Injection de 2 grammes d'extrait de foie à 2 heures 20'. Prise de sang à 2 heures 30'. Coagulation en 10'. Prise de sang à 2 heures 45'. Coagulation en 10'. Injection à 2 heures 45, de 60 centigrammes d'extrait de sangsues (5 têtes). Prise de sang à 3 heures. Coagulation en 3 et 4 jours, après sédimentation de moitié. Coagulation plasmatique.

Obs. 78. — *Pancréas*. 8 avril. Lapin de 2 kgr. Injection, à 3 heures 5', de 2 grammes de pancréas. Polypnée très marquée. Emission d'urine. Prise de sang à 3 heures 30'. Coagulation en 10', mais sérum abondant, trouble, et émiettement du caillot. Injection, à 3 heures 34', de 36 centigrammes d'extrait de sangsues (3 têtes). Prise de sang à 3 heures 40' : coagulation en 16 heures et 21 heures. Prise de sang à 3 heures 50' : coagulation en 16 heures

Obs. 79. — *Ascarides* (extrait de têtes). 23 août. Lapin de 2 kgr. Injection de 66 centigrammes d'extrait (6 têtes) mis à macérer dans 20 cmc. d'eau salée à 7 pour 1000. à 2 heures 35'. Prise de sang à 2 heures 50, coagulation en 12' et 19'. Deux jours après, le 25 août, injection, à 3 heures 5', de 72 centigrammes d'extrait de sangsues (6 têtes). Prise de sang à 3 heures 15'. Coagulation en 5 jours. Aucun extrait d'organe n'a activé la coagulation.

Obs. 80. — *Ascarides* (Extrait total). 23 août. Lapin 2 kgr. 200. Injection à 2 heures 42' de 1 gramme 50 d'extrait total d'ascaride. (2 vers) Prise de sang à 3 heures : coagulation en 27' et 30'. (Sédimentation, coagulation plasmatique, pas de rétraction). Deux jours après, le 25 août, à 3 heures 8', injection de 72 centigrammes d'extrait de sangsues (6 têtes). Coagulation en 4 jours. Dans tous les tubes où le sang était additionné de 2 gouttes de macération des différents extraits d'orga-

es, la coagulation s'est faite en 4 ou 5 jours. Pour le tube qui contenait de la macération d'extrait de pancréas, la coagulation s'est faite en 1 jour 1/2.

II. — Hémophilie peptonique.

Obs. 81. — *Hémorrhagie*. 23 août. Chien noir 8 kgr. 500. Injection, à 4 heures 30', dans la veine fémorale de 2 grammes, 70 de peptone (30 centigr. par kgr. d'animal) dans 10 cmc d'eau salée à 7 p. 1000. L'injection est poussée rapidement. Prise de sang dans l'artère fémorale à 4 heures 35'. Coagulation en 3 jours.

Ce chien avait eu récemment la queue coupée. Après l'injection, il se fait une *hémorragie* au niveau de la section, dont la plaie était cependant presque complètement cicatrisée.

Ablation d'une dent. *Hémorragie* qui dure 5 à 6 heures, mais dont l'arrêt ne se fait pas définitivement. Le lendemain les deux plaies saignent encore. Hématémèse probablement due à la déglutition, puis au vomissement du sang provenant de l'hémorragie dentaire.

Obs. 82. — *Hémorragie*. 23 août 1909. Chienne de 6 kg. 300. Injection, à 4 heures 20', de 1 gr. 90 de peptone dans la veine fémorale. Prise de sang dans l'artère fémorale à 4 heures 27'. Coagulation à 5 heures 30'. Les vaisseaux fémoraux sont parfaitement liés, la plaie est fermée. Cependant on note une hémorrhagie en nappe au niveau de la plaie, hémorragie qui est difficile à arrêter.

Obs. 83. — *Essai de prévention de l'hémophilie hirudinique du lapin par l'injection de sérum de peptone*. 25 août 1909. A la chienne de l'expérience précédente, on prélève, le 25 août 1909, c'est-à-dire deux jours après son injection, 30 cmc. de sang dans un vase stérile. On laisse coaguler ce sang en inclinant le vase, pour faciliter l'exsudation du sérum.

Le 26 août, on injecte, dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin, ce sérum qui est légèrement rosé. Le lapin meurt 20' minutes après, en présentant une épistaxis extrêmement abondante. A l'autopsie, on trouve du sang liquide dans les cavités thoracique et abdominale. Pas de coagulations intravasculaires. Rien dans les viscères.

Essais de correction in vitro de l'incoagulabilité déterminée par les injections de peptone de Witte.

NUMÉRO de L'EXPÉRIENCE	ESPÈCE	NATURE de L'INJECTION	QUANTITÉ INJECTÉE	TÉMOIN	TESTICULE Taureau	THYMUS Veau	REIN Porc	THYROÏDE Mouton	RATE Porc	ESTOMAC Porc	INTESTIN Porc	HYPOPH. LOBE post. Bœuf	HYPOPH. LOBE antér. Bœuf	OVAIRE Porc	FOIE Porc	PANCRÉAS Porc	SURRÉNALE Mouton	SÉRUM Cheval	MUSCLE Cheval	HYPOPH. de MOUTON	DATES des EXPÉRIENCES	NOTES
81	Chien	Peptone	2 gr. 70	2 jours	4 jours	4 j. 1/2	4 j.	3 j. 1/2	4 j. 1/2	5 j.	3 j. 1/2	4 j.	5 j.	4 j.	3 j. 1/2	5 j.	4 j. 1/2	16 h.	3 j. 1/2	4 j.	23 Août	Le sang a été prélevé deux jours après l'injection de peptone.
82	Chienne	Peptone	1 gr. 90	1 h. 3'	6'	8'	6'	8'	8'	8'	24'	8'	7'	3'	10'	17'	8'	2'	6'	13'	25 »	
Expérience de contrôle : CHIENS NORMAUX																						
83	Chien	Normal		3'	5'	7'	5	7'	6'	9'	25'	4'	13'	3'	6'	20'	7'	3'	7'		23 Août 09	
84	»	»		4'		12'			19'		–		27'								» »	

3° ACTION DES ORGANES SUR LA COAGULATION DU SANG

Pancréas. — Observ. 84. 28 déc. 1908. — Lapin de 2 kg. 400. Injection intra-veineuse, à 11 heures 40, de 1 gramme d'extrait de pancréas dans 10 à 15 cmc. de sérum physiologique. Prise de sang à la carotide à midi. Coagulation en 10 minutes. Rétraction normale.

Intestin.— Observ. 85. 28 déc. 1908.— Lapin de 2 kgr. 300 Injection intra-veineuse, à 11 heures 50, de 0 gr. 50 centigr. d'extrait d'intestin dans 15 cmc. d'eau salée à 7°/₀₀. Coagulation du sang carotidien en 10 minutes.

Observ. 86. 21 janvier 1909. — Lapin de 2 kgr. 500. Sang pris à la carotide à 2 heures 53'. Coagulation en 10 minutes. Injection intra-veineuse, à 2 heures 55', de 2 grammes d'extrait d'intestin dans 10 à 15 cmc. d'eau salée à 7 p. 1000. Prise de sang à 3 heures 10'. Coagulation en *4 heures*.

4° INSUFFISANCES GLANDULAIRES ET HEMOPHILIE CHEZ L'HOMME

Observ. LIX. — D... Adhémar, 38 ans, instituteur, entre à l'hôpital Lariboisière, pour hématémèses durant depuis le mois de juin 1909 Il n'a pas eu de maladies antérieures graves. Il a eu une croissance normale. Cependant, déjà gros étant enfant, il a vu son obésité s'accentuer très rapidement depuis l'âge de 28 ans, car ce qui frappe au premier abord chez ce malade, c'est un embonpoint extrêmement exagéré. Cette difformité n'est apparue que peu à peu, le malade l'attribuant alors à sa vie sédentaire. Il s'était marié à 27 ans.

Il a eu quatre enfants dont deux vivants : un garçon de 10 ans et une fille de 6 ans, et deux morts l'un d'une bronchite à 3 mois, l'autre qui vint mort-né par suite d'asphyxie (circulaires du cordon ombilical).

Le père du malade avait des épistaxis fréquentes, il avait une

obésité marquée; il mourut d'une maladie d'estomac. La mère est morte tuberculeuse, elle avait des règles qui duraient 8 jours et plus. Une tante du malade aurait eu une obésité énorme : elle avait fréquemment des hémorragies. D. Adhémar a eu 2 frères, dont l'un est mort à 4 mois et l'autre, âgé de 45 ans, est vivant, il est maigre, ne saigne pas et son sang coagule en six minutes. Sa sœur a 38 ans, elle fut ovariotomisée pour fibrome. Elle a toujours eu un certain degré d'embonpoint. Saignant facilement et pour la moindre cause, elle n'a plus d'hémorragies depuis son hystérectomie (nous ne parlons pas ici des métrorragies dues au fibrome).

Quant au malade, il avait fréquemment des ecchymoses pour le moindre choc.

L'examen du malade, pratiqué le 26 août 1909, permet de noter les points suivants : le malade est fortement obèse et présente un épaississement de tous ses téguments. Les plis de l'aine sont complètement cachés par des bourrelets tégumentaires de l'abdomen et de la partie supérieure des cuisses. La peau, d'aspect cireux, est sèche, dure et peu dépressible au doigt. Le développement pilaire est peu marqué, les ongles sont striés longitudinalement. Les muqueuses sont décolorées. La face est pâle, bouffie, d'aspect adénoïdien et infantile ; la barbe est très peu fournie, il n'y a pas de malformations du maxillaire inférieur, ni d'hypertrophie de la langue. Le cou est proconsulaire. le corps thyroïde normal, autant que la palpation permet de le constater. Les bras sont presque cylindriques et cependant le système osseux n'est pas hypertrophié, les mains ont des dimensions normales. Au niveau des seins, on trouve de grosses masses adipeuses. L'abdomen s'étend latéralement et sur les cuisses ; la verge est peu développée, les deux testicules, atrophiés, ont chacun la grosseur d'une petite amande. Les membres inférieurs sont courts, mais énormes.

Le malade somnole la plupart du temps et présente pendant le sommeil des mouvements rotatoires de la tête. Il ne parle que lorsqu'on l'interroge et répond difficilement aux questions posées. Les poumons, les urines, le cœur semblent normaux : à noter cependant une tachycardie à 120, due probablement à l'hémorragie. Au point de vue digestif, le malade avait eu, en mai 1908, et pendant quatre jours, des douleurs d'estomac avec vomissements de bile. Il ne peut pas dire exactement s'il n'y a pas eu d'hématémèse à ce moment. En juin 1909, il a eu quelques hématémèses peu abondantes et répétées, sur la

ACTION IN VITRO DES EXTRAITS D'ORGANES SUR LES SANGS HUMAINS NORMAUX ET PATHOLOGIQUES (Hémophilie)

Numéro de l'observation	Nom et âge du malade	Salle et N°	Maladies	Date de l'examen	Témoin	Testicule Taureau	Thymus Veau	Rein Porc	Thyroïde Mouton	Rate Porc	Rate Veau	Estomac Porc	Intestin Porc	Hypoph. lobe post. Bœuf	Hypoph. lobe ant. Bœuf	Ovaire Porc	Foie Porc	Foie Veau	Pancréas Porc	Surrénale Mouton	Sérum Cheval	Muscle Cheval	Hypoph. Mouton	Eau salée	Intestin (coq)	Foie (coq)	Pancréas (coq)	Poumon (coq)	Cœur (coq)	Testicule (coq)	Observations
	1° Hémophiles Familiaux																														
XXXIII	B... Christophe, 23 ans		Hémophilie	19 déc. 1908	3 h. 15'	15'		25'	8 à 22 h.	8 à 22 h		8-22 h.	8-22 h.	20'	8-22 h.	45'	8-22 h.		8-22 h.	8-22 h.											
XXXIV	B... Oscar, 19 ans		»	19 déc. 1908	15'	5'		10'	4 à 18 h.	4 à 18 h.		4-18 h.	3 h. 15'	50'	4-15 h.	2 h. 45	1 h. 30'		23 h.	3 h. 45'											
XXXV	L... Armaud, 10 ans	Enfants-Malades	»	12 janvier 09	2 h. 37'	19 h.	19 h.	19 h.	19 h.	19 h.	19 h.		19 h.	9'	19 h.		19 h.		22 h.												
»	» »		»	30 janvier 09	18 h.	> 18 h.															19 h.										
XXXVI	M... Arnold, 7 ans		»	25 » »	3 h. 20'	1 h. 50'		5 h. 20'			5 h. 20			10'	2 h. 20		5 h. 50		6 h. 20		8'		2 h. 50'								M... Arnold et ses deux frères avaient un sérum jaune.
»	» »		»	17 avril 09	1 h. 25'	1 h. 5'		1 h. 25'						45'	1 h. 20'				18 h.		50'										
XXXVII	L... Robert	Enfants-Malades	»	30 janvier 09	17 h.	21 h.		5 h.		17 h.				5 h.	17 h.						7'										
	2° Hémophiles spontanés																														
XXXVIII	C...		Hémophilie	12 janvier 09	13'	17'	25'	19'	1 h. 50'	19'	25'	40'	1 h. 35'	5'	40'	35'	1 h. 35'	1 h. 35'	1 h. 35'	20'	6'	25'									
»	»		»	2 mars 09	25'																15'										
XXXIX	J...		»	30 janvier 09	16'								1 h. 18'	8'					28'		8'										
XL	D...		»	2 février 09	38'									20'	1 h. 7'		27'				7'										
XLI	R... (P...)		»	18 mars 09	15'																5'										
XLII	R... Jacques, 6 ans		»	26 mars 09	15'	15'								10'			35'				10'										Sérum jaune.
	3° Individus sains ou malades																														
XLIII	B... Jacques, 25 ans	Salle Bazin Hôpit. Saint-Louis	Blennorragie, et angine récente	25 déc. 08	8'	8'	10'	8'	12'	18'		10'	1 h. 18'	8'	18'	11'	15		21'	8'											
XLIV	M... Lucien, 29 ans	»	Eruption antipyrinique.	25 déc. 08	8'	9'	8'	15'	15'	22'		20'	1 h. 15'	8'	22'	22'	15'		18'	10'											
XLV	M..., 19 ans	»	Syphilis secondaire.	28 déc. 08	12'	16'	8'	18'	43'	9'		9'	1 h. 18'	7'	13'	8'	9'		21'	10'											
XLVI	F... Jules, 27 ans	»	Syphilis et Blennorragie.	28 déc. 08	10'	25'	11'	25'	33'	2 h.		14'	2 h. 30'	10'	35'	12'	14'		1 h. 15'	30'											
XLVII	M... Léopold, 23 ans	»	Syphilis et Blennorragie.	4 janvier 09	6'	10'	18'			25'	18'		1 h. 30'	4'	20'		11'	50'	2 h. 50'		5'	50'									
XLVIII	B... Antoine	»	Syphilis tertiaire	4 janvier 09	11'	11'	14'			44'	24'		1 h. 44'	4'	44'		24'	44'	1 h. 14'		6'	44'									
XLIX	V..., 49 ans		Goître, insuffisance ovarienne	12 janvier 09	7'	6'	11'	7		10'	15'		25'	4'	15'	10'	11'		11'		6'	11'									
»	» »		»	1er avril 09	14'																				1 h. 22'	22'	9'	17'	6'	15'	A été soumise à l'opothérapie ovarienne.
L	D..., 44 ans	Salle Bazin	Diabète	12 janvier 09	12'	8'	12'	20'	14'	32	24'	22'	1 h. 42	4'	22'	12'	14'	3 h. 42'	14'	14'	6'	14'									
LI	S.., 39 ans	Salle Lugol	Diabète	30 janvier 09	25'								25'	7'					3 h. 40		10'										
LII	L..., 44 ans	Salle Bazin	Cirrhose atrophique du foie	21 janvier 09	18'				2 h. 53'		2 h. 53'						12'							15'							
»	» »	»	»	26 février 09	10'					10'	20'						20'	25'			10'										
»	» »	»	»	1er avril 09	10'																				1 h. 10'	14'	14'	9'	10'	7'	A été soumis à l'opothérapie hépatique.
LIII	R... Jean, 52 ans	»	Syphilis, hémiplégie, insuffisance testiculaire.	1er février 09	13'	11'		30'									15'														A été soumis à l'opothérapie testiculaire.
LIV	G..., 27 ans	»	Syphilis	1er février 09	21'	6'				35'							38'														
LV	L..., 32 ans	»	Acromégalie, crâne en tour	2 février 09	15'	16'	14'	16'	19'	18'			48'	13'	26'		16'		43'	13'	8'	18'									Sérum jaune Ictère léger
LVI	F..., 33 ans		Syphilis hépatique	21 février 09	15'	1 h. 20'	44'	1 h. 25'					5 h. 50'	19'	40'		25'		5 h. 50'		10'										
LVII	W..., 35 ans	»	Psoriasis et Monorchidie.	20 mars 09	24'																				1 h. 22'	22'	9'	17'	6'	15'	
LVIII	M... Renée, 21 ans	Salle Lugol	Syphilis primaire.	1er avril 09	5'																				25'	8'	7'	8'	6'	6'	

ılité desquelles on n'a pas de renseignements. Ces hématémèses duré jusqu'à l'entrée à l'hôpital où le malade a eu une hémorragie ; abondante. Puis, le 21 août, le malade vomit un petit verre de iide noirâtre. Les selles ont été, aux périodes d'hémorrhagies, liqui-s et noirâtres.

.e malade, qui a une taille de 1 m.68, pèse 101 kilog. On l'a sou- ; pendant un mois et demi au traitement opothérapique associé rps thyroïde et testicule).

'examen du sang, pratiqué le 17 août 1909 a donné les résultats sui-its :

oagulation du sang, pris à la veine, en 28 minutes, après sédimen-ion rapide.

Hémoglobine : 20.
Globules rouges : 1.480.000.
Globules blancs : 16.200.
Polynucléaires : 81 0/0.
Mononucléaires : 5 0/0.
Lymphocytes : 14 0/0.
Eosinophiles : 1 0/0.

e 30 septembre 1909, après un mois et demi d'opothérapie, le sang gulait en quinze minutes et le malade était très amélioré, mais il tinuait à présenter des troubles cérébraux et des mouvements illatoires de la tête, qui faisaient penser à une tumeur cérébrale.

BSERVATION LX. — G... Aglaé, 57 ans, couturière, entre dans le vice du docteur Galliard, pour des hématémèses et du mélœna.

ntecédents héréditaires : La grand'mère paternelle de la malade it des règles très longues (8-10-12 jours), mais les renseignements ueillis n'indiquent pas qu'elle ait eu des pertes au moment de ses ouchements. Elle eut 13 enfants, 9 filles et 4 garçons, dont le père a malade. Celui-ci avait des épistaxis à tout instant ; elles étaient iciles à arrêter ; quand il se coupait, il saignait beaucoup ; il avait ore des ecchymoses marquées pour la moindre cause. Il eut les, dont une morte à 15 jours, une, morte à 39 ans (d'une maladie foie), qui eut toujours des règles normales (quatre jours) et qui eut enfants non hémophiles, une troisième, âgée de 53 ans, qui tou-s des règles peu longues (4 jours) et qui a eu 4 ou 5 fausses cou-

ehes et 9 enfants vivants (8 garçons et une fille) dont aueun ne saigne, enfin la malade, âgée de 57 ans, qui a eu deux enfants : un garçon, mort à six semaines de convulsions, et une fille vivante, âgée de 22 ans, (durée des règles : 3-4 jours) qui eut deux garçons, dont l'aîné, âgé de 3 ans, a souvent des eeehymoses et saigne du nez facilement, l'autre (venu à 8 mois) a actuellement deux mois. En somme dans cette famille, il nous paraît que la grand'mère paternelle, le père, la malade et son petit-fils sont des hémophiles au point de vue elinique

Antécédents personnels. — La malade n'a jamais fait de maladies graves. Réglée à douze ans, elle a toujours eu régulièrement ses menstrues. On note, dans ses antéeédents, des épistaxis abondantes et fréquentes, dont la durée et la fréquenee semblent avoir augmenté sur tout depuis 6 ou 7 ans, date de la ménopause. Elle a toujours été sujette à des hémorragies abondantes pour les moindre causes, pour la moindre piqûre. Un léger fragment de bois lui tombant un jour sur le nez, détermina une hémorragie très abondante ; il en fut de même à la suite de l'avulsion d'une dent. Enfin à tout instant le ehoc le plusminime était la cause d'eechymoses.

Jusqu'en 1905, la malade eut une santé parfaite : elle se plaignait seulement par moments de violentes douleurs lombaires. En 1905, apparaît un léger dégoût pour les graisses, une diminution de l'appétit. En 1906, elle est soignée à l'hôpital Lariboisière, par M. le Doeteur Landrieu, pour une névralgie seiatique gauche. Elle reste près de 4 mois à l'hôpital et présente, pendant ee séjour, deux ou trois hématémèses légères. M. Landrieu eonstate de l'hypertrophie du foie qui déborde de 5 ou 6 eentimètres les fausses eôtes. La malade est éthylique, mais n'a jamais eu de symptômes hépatiques. On applique, sur la région hépatique, deux ou trois ventouses scarifiées qui saignent extrêmement longtemps. A la sortie de l'hôpital, l'appétit est un peu difficile ; le dégoût des graisses est de plus en plus marqué, mais il n'y a aucune douleur d'estomae. Peu de temps après, surviennent de très vives douleurs lombaires, plus marquées à gauche et empêchant la malade de se eoueher de ee eôté. Ces douleurs persistent, mais moins fortes, de 1906 à 1908. Les épistaxis sont toujours fréquentes.

A la fin de déeembre 1907, la malade mange du poisson, et ressent ensuite une lourdeur d'estomae très marquée ; cette lourdeur s'exagère en même temps que surviennent les nausées, et deux à trois jours après, il se fait soudainement une hématémèse abondante (deux

cuvettes) de sang liquide très rouge avec de gros caillots rouge brun. Dans les jours suivants, on note du melœna.

En février 1908, en vaquant aux soins du ménage et sans le moindre trouble du côté de l'estomac, elle vomit, sans effort, deux cuvettes de sang, et présente du melœna. Elle entre d'urgence à la salle Aran où le Dr Galliard constate une induration au niveau de la vésicule biliaire (la malade n'a jamais eu de symptômes hépatiques). D'après les symptômes et l'allure de la maladie, M. Galliard pense à un ulcère rond de l'estomac. M. Savariaud propose l'opération à la malade qui refuse. Trois mois après, les hémorragies n'ayant pas reparu, elle sort de l'hôpital. Après sa sortie de l'hôpital, elle a, à trois ou quatre reprises, des hématémèses rouges d'un verre environ et ne s'accompagnant pas de douleurs stomacales. Elle a toujours le même dégoût pour les graisses, mais mange la viande avec appétit. Jusqu'à cette époque, les selles ont été régulières.

En février 1909, la malade entre de nouveau à l'hôpital, parce que, depuis six semaines, elle a une diarrhée noire très abondante. Les selles se répétent jusqu'à 7 et 8 fois par nuit, provoquant uu grand affaiblissement avec des signes d'anémie (bourdonnements d'oreille, etc.). Ayant délayé ses selles dans l'eau, elle a obtenu comme du sang pur. Effrayée, elle rentre à l'hôpital. A ce moment on ne trouve plus de sang dans ses selles, mais le lendemain, les urines contiennent du sang en abondance, ce qui ne s'était jamais produit, les urines ayant toujours été très claires. A ce moment, le foie est toujours hypertrophié. L'analyse d'urine faite le 5, puis le 15 février décèle du sang en quantité appréciable. En mars 1909, on sent une induration mal circonscrite de la région épigastrique, en même temps que persistent les signes hepatiques (foie hypertrophié, induration au niveau de la vésicule biliaire). La malade a une épistaxis abondante. On trouve toujours du sang en grande quantité dans l'urine. M. de Massary examinant la malade à ce moment, pense à un néoplasme de l'estomac propagé au foie et au rein. M. Galliard revoit la malade quelque temps après et persiste dans son diagnostic d'ulcère de l estomac.

En avril 1909, le ventre a augmenté de volume. La face est bouffie, il y a un peu d'œdème des membres inférieurs ; l'amaigrissement n'est pas très marqué. En mai, apparaissent des céphalées très violentes. L état général s'améliore considérablement en juin, puis en juillet, les articulations du genou et du cou-de-pied deviennent subitement dou-

loureuses, tendues et chaudes. Tout mouvement est impossible. Nous pensons alors à des arthropathies hémophiliques, après avoir interrogé la malade sur ses antécédents héréditaires et personnels. L'examen pratiqué à ce moment donne les renseignements suivants : Facies pâle, amaigrissement notable, psoriasis sur les deux membres supérieurs, pas d'œdème des membres inférieurs, arthropathie encore marquée de l'articulation tibio-tarsienne gauche où la circulation collatérale est nette. Foie gros et douloureux, rate de consistance ferme et augmentée de volume, induration de la région épigastrique ; poumons, cœur, système nerveux, normaux. La malade a des hémorrhoïdes. L'état de la malade s'améliore très vite et elle quitte l'hôpital le 20 octobre sur sa demande, et avec l'intention de reprendre ses occupations.

L'examen du sang pratiqué le 10 août a donné comme résultats :

Ecoulement rapide du sang pris à la veine à 10 heures 32.
Sédimentation très rapide.
Coagulation plasmatique à peine complète à 10 heures 58 soit en 23 minutes.
La rétraction ne commence qu'à 11 heures 20 minutes. Elle est latérale.
Le sérum est assez abondant.
Le caillot est en bourse et il y a un peu d'émiettement.
Viscosité = 3, 2 Hémoglobine (Talqwist) = 55.
Glob. rouges = 3.096.000. Globules blancs = 5.000.
Polynucléaires 80 %. Mononucléaires 11 %. Lymphocytes 9 %.

Observation LXI. — H... Augustine, 24 ans, infirmière à l'hôpital de Berck.

Antécédents héréditaires. — Son père, 52 ans, a des épistaxis fréquentes, longues et persistantes. Il saigne beaucoup quand il se coupe Il avait fréquemment et se faisait facilement des ecchymoses.

De son premier mariage avec une femme non hémophile, il a eu un fils qui a actuellement 26 ans. Celui-ci a toujours eu des épistaxis fréquentes et difficiles à arrêter (durée 7 à 8 heures). Si on lui arrache une dent, s'il se blesse, il se fait une hémorragie très longue. Nous n'avons pu voir ce frère, dont nous aurions désiré examiner le sang.

D'un second mariage avec une femme non hémophile, morte bacillaire à 50 ans, est née la malade de notre observation.

Antécédents personnels. — Tout enfant, la malade eut des épistaxis fréquentes et abondantes. A la moindre blessure, elle saignait abondamment. Pour l'avulsion d'une dent, elle saigna 1 jour et demie. Elle a toujours eu des ecchymoses. Elle se plaignait fréquemment de douleurs aux genoux. Elle n'a eu que la coqueluche à 3 mois, puis, à 7 ans, une scoliose dorsale. A signaler cependant que lors de sa coqueluche elle avait des hémorragies journalières (hématémèses et épistaxis) à l'occasion des quintes. La malade fut réglée à 18 ans et demie.

A ce moment, lorsque les règles devaient apparaître, la malade saignait abondamment du nez. Au moment des règles, elle vomissait du sang rouge liquide et des caillots ; en même temps, on constatait du melœna. A 19 ans, les règles deviennent très abondantes, très fréquentes (tous les 15 jours), très longues (10 jours). En même temps, les épistaxis disparaissent ainsi que les vomissements de sang.

A 21 ans, elle est soignée à la Charité, dans le service du docteur Roger, parce qu'elle a présenté à nouveau des hématémèses et du melœna en même temps qu'un hématome du sein gauche. On la soigne pour un ulcère d'estomac, mais ses antécédents font penser à de l'hémophilie et le Dr P. Em. Weil fait l'examen de son sang. Le sang digital coagule en 8 minutes. La coagulation du sang veineux commence au bout de 20 minutes, mais il n'y a pas de sédimentation. Il y a deux ans, la malade est envoyée à Berck. Les épistaxis sont rares alors ; il n'y a plus d'hématémèses. Depuis ce moment, le caractère de la malade change beaucoup : de très gaie qu'elle était, elle devient très triste, tout l'ennuie, tout l'énerve, elle a des idées noires et se met en colère très facilement. Elle a des malaises comme « si son retour d'âge allait se faire », dit-elle. Elle est très souffrante au moment de ses règles ; trois, quatre jours avant, elle a des vapeurs, des vomissements, de la céphalée, et, toujours à ce moment, un goût de sang dans la bouche. Les règles sont peu abondantes et ne durent qu'un jour : la malade ne voit presque pas, dit-elle. Les cheveux tombent beaucoup depuis deux ans, les régions pilaires sont peu fournies, les dents se carient facilement. Il y a 6 mois, la malade s'est fait arracher une dent, il n'y pas eu d'hémorragie. Il y a 3 mois, elle a eu une crise d'appendicite et a été opérée par le docteur Audrieu qui, connaissant ses antécédents, lui fit trois injections (une

par jour) de 10 cmc. de sérum antidiphtérique. L'appendicectomie fut pratiquée ensuite sans hémorragie.

A l'examen (le 10 septembre 1909), on trouve le cœur, les poumons, le foie et la rate, normaux. Du côté du tube digestif, on note une ptose gastrique et une douleur sur le trajet du colon. Le rein droit est mobile; il y aurait eu des coliques néphrétiques, il y a deux ans, mais jamais d'hématuries ; les urines sont normales et assez abondantes. Les seins sont bien développés. Le corps thyroïde paraît normal. La coagulation paraît normale à ce moment (temps de coagulation : 10 minutes, rétraction bonne).

Observ. LXII.— T. Mélanie, 26 ans, arrive le 23 août à 9 heures du soir à l'hôpital Lariboisière où elle est admise à la salle Aran, pour une hémorragie consécutive à une ablation de dent qui a été faite le matin à neuf heures. Il y a d'abord eu un simple saignottement de neuf heures à une heure, puis à cette heure l'hémorragie s'accentue au point que, le soir, le mari, rentrant de son travail, amène immédiatement sa femme à l'hôpital, tous les moyens thérapeutiques employés en ville ayant été sans action. Un rapide interrogatoire de la malade et de son mari nous fait penser que nous nous trouvons en présence d'une hémophile. Nous prélevons du sang au pli du coude et la coagulation n'est complète qu'au bout de deux heures. Une demi-heure après la prise de sang, voyant d'une part que la coagulation ne se faisait pas et que, d'autre part, le tamponnement à l'eau oxygénée, à l'antipyrine, à l'adrénaline était sans effet, nous pratiquons une injection sous-cutanée de 20 centimètres cubes de sérum antidiphtérique. Le lendemain matin à dix heures et malgré les tamponnements répétés au sérum, la plaie saigne encore. Le Dr P. Em. Weil la voit à ce moment et nous décidons de lui faire de suite une injection intra-veineuse de 20 cmc. de sérum antidiphtérique. L'hémorragie s'arrête à 11 heures, 20 minutes après l'injection.

Les *antécédents personnels* de cette malade nous ont fourni un certain nombre de points intéressants : dans son jeune âge, rien de particulier à noter, la malade n'ayant eu qu'une coqueluche à 3 ans, une rougeole à 4 ans, une scarlatine à 6 ans et une pneumonie à 9 ans. Elle fut réglée à 14 ans, les règles furent toujours longues depuis (8 jours au minimum), elles furent douloureuses au début, mais ne le sont plus actuellement. Elle se maria à 23 ans et fit une fausse-couche, avec hémorragie abondante, 3 mois après. A 24 ans, nouvelle grossesse,

u début de laquelle elle eut un léger flux menstruel et au cours de laquelle elle eut une albuminurie légère. L'accouchement se fit à terme, mais fut suivi d'une hémorragie alarmante. Depuis cette époque, la malade a eu des douleurs articulaires débutant par les poignets, les coudes, les cou-de-pieds ou les genoux, et disparaissant sans traitement 4 à 5 jours après. De tout temps, la moindre blessure s'est accompagnée d'hémorragie abondante. L'incision d'un furoncle du pied aurait donné lieu à une hémorragie interminable. Les ecchymoses se produisaient très facilement. Enfin l'avulsion des dents s'accompagnait d'hémorragies durant un ou deux jours (la malade s'est fait arracher 7 ou 8 dents, en 3 ans, et toutes les fois, elle a dû avoir recours au médecin).

Si l'on examine la malade, on voit que les poumons, le foie, la rate sont normaux. Le cœur est normal : on note seulement une tachycardie légère (80 à 90), et la malade se plaint de palpitations. Les urines ne contiennent pas de sucre, mais une très légère quantité d'albumine ; il y a de la polyurie. Rien du côté de la sphère génitale. Les digestions sont pénibles et s'accompagnent d'une sensation de pesanteur ; on ne trouve à l'examen qu'une stase alimentaire stomacale. La malade est très constipée. A noter, comme point intéressant, la présence d'un goître.

Les *antécédents héréditaires* nous ont fourni aussi des renseignements intéressants. La malade n'a pas connu ses grands-parents. Son père, vivant, a 62 ans et n'est pas hémophile. Sa mère aurait vomi du sang à 28 ans et aurait eu des règles durant 8 jours. Elle serait morte à 40 ans, après avoir eu 9 enfants et une fausse couche. Sur les 9 enfants, il y a eu 5 garçons et 4 filles. La première des filles, âgée de 28 ans, a des règles très abondantes durant au moins huit jours. Les ecchymoses sont facilement produites chez elle. Une fièvre typhoïde, à 18 ans, s'est accompagnée d'hémorragie intestinale profuse. Elle a eu des coliques hépatiques. Enfin, elle a un goître, un tremblement très léger et une tachycardie peu marquée (80 à 90). De ses deux enfants, l'un serait mort à 18 mois d'une embolie intestinale avec melœna, l'autre de pneumonie à 18 mois ; ces enfants avaient des ecchymoses pour la moindre cause. La 2e fille est la malade de notre observation. La 3e fille, âgée, de 23 ans, a des règles très abondantes et très longues (plus de 8 jours), des épistaxis fréquentes et difficiles à arrêter, des hémorragies (durant 2-3 jours) et des ecchymoses

pour les plus petites causes. On note chez elle un goître, une tachycardie plus nette que chez ses sœurs (124), de l'éréthisme cardiaque, et un tremblement peu marqué.

Le 4e enfant, un garçon âgé de 20 ans, est porteur d'un goître et est hémophile. Le 5e, un garçon (17 ans), n'a pas de goître et n'est pas hémophile. Il en est de même du 6e enfant (une fille, 15 ans). Les 3 derniers (3 garçons) sont morts à 8 mois, 3 mois et 15 jours, de méningite ou de cause inconnue.

Nous avons pu examiner le sang de la malade et de ses deux sœurs âgées de 28 ans et de 23 ans.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

1° La malade : Ecoulement rapide du sang pris à la veine le 23 août.
Sédimentation rapide.
Coagulation plasmatique en 1 heure 58 minutes.
Caillot en bourse, bien rétracté.
Sérum abondant, clair.
Emiettement du caillot.
Hémoglobine 70. Glob. rouges 3.600.000. Glob. blancs 8.400.
Polynucléaires 70 0/0, mononucléaires 15 0/0, lymphocytes 9 0/0, éosinophiles 6 0/0.

2° Sœur de 28 ans : Coagulation du sang en 15 minutes.

3° Sœur de 23 ans : Temps de coagulation, 22 minutes.

CONCLUSIONS

1° L'hémophilie et les états hémophiliques ont, pour subs-atum anatomique, une lésion sanguine consistant en une coagulabilité plus ou moins grande du sang (sédimentation u cruor, retard de la coagulation, coagulation plasmatique, ollesse du caillot, etc). Cette lésion est constante lorsqu'on udie le sang veineux.

2° La théorie sanguine est la seule qu'on doive invoquer tuellement pour expliquer la production de l'affection.

3° Outre la constance de la lésion sanguine et la disparition multanée du syndrome hémorragipare et de la lésion sangui-e sous l'influence des injections de sérum sanguin, deux or-res nouveaux de preuves viennent plaider en faveur de cette héorie.

4° Le premier est l'existence d'une hémophilie comparée : hez divers animaux (chien, cheval, bovidés), existe une affec-on hémorragipare d'allure hémophilique, où l'examen du sang vèle l'existence d'anomalies et le retard de la coagulation anguine.

5° Le second est la production expérimentale du syndrome hémophilique que nous avons pu réaliser : *a*) chez l'homme, l'application de sangsues produit une véritable hémophilie locale ; *b*) chez le lapin, divers traumatismes nous ont permis de déterminer des hémorragies graves, après en avoir rendu le sang incoagulable par les extraits de sangsues ; *c*) l'injection de peptone de Witte nous a permis de reproduire chez le chien des hémorragies de type hémophilique.

6° Diverses expériences nous ont semblé montrer que la plupart des tissus et des organes, et surtout les glandes vasculaire sanguines qui, normalement ont une influence sur la crase du sang, participaient également au vice hématique, non seulement des états hémophiliques, mais encore de l'hémophilie.

Vu : *Le Président de la thèse*,
L. THOINOT.

Vu : *Le Doyen*,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :
L. LIARD.

Angoulême. — Imp. L. COQUEMARD et Cie.